

# **SYNTHESE UND REAKTIVITÄT VON ISOQUINUCLIDINDERIVATEN**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

**Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie**

vorgelegt der

**Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät**

**der Universität Basel**

von

**PIERRE H. MARTIN**

**aus Basel, Peseux und Neuchâtel**

**aku-Fotodruck**

**Basel**

**1973**



# **SYNTHESE UND REAKTIVITÄT VON ISOQUINUCLIDINDERIVATEN**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie**

**vorgelegt der**

**Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät**

**der Universität Basel**

**von**

**PIERRE H. MARTIN**

**aus Basel, Peseux und Neuchâtel**

**aku-Fotodruck**

**Basel**

**1973**

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen  
Fakultät der Universität Basel auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. C.A. Grob

Dr. Ch. Tamm



Basel, den 18. Dezember 1973

Prof. Dr. M. Eichler  
Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob ausgeführt.

Ich danke Herrn Professor Grob für seine stete Hilfsbereitschaft und die grosszügig gewährte Freiheit bei der Durchführung dieser Arbeit.



Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit



## INHALTSVERZEICHNIS

| A. THEORETISCHER TEIL                                                                 | <u>Seite</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1. Einleitung und Problemstellung                                                     |              |
| 1.1. Voacanginol- und Conopharyngol-p-Toluol-sulfonsäureester                         | 1            |
| 1.2. Die Fragmentierung                                                               | 3            |
| 1.3. 2-Methyl-6-exo- und endo-tosyloxymethylisochinuclidin als Modellverbindung       | 8            |
| 1.4. Der Einfluss der Richtung des Stickstoff-elektronenpaares auf die Fragmentierung | 13           |
| 1.5. 2-Methyl-5- und 6-tosyloxyisochinuclidine als Modellverbindungen                 | 15           |
|                                                                                       |              |
| 2. Synthesen                                                                          |              |
| 2.1. 2-Methyl-6-endo- und exo-hydroxymethylisochinuclidin                             | 21           |
| 2.2. 2-Methyl-5- und 6-hydroxyisochinuclidin                                          | 36           |
| 2.3. 2-Methyl-5-hydroxymethylisochinuclidin                                           | 43           |
| 2.4. 2-Azabicyclo[3.2.1]octan-Reihe                                                   | 43           |
| 2.5. p-Toluolsulfonsäureester der Aminoalkohole                                       | 45           |
| 2.6. 2-Methyl-2-azaniatricyclo[2.2.2.0 <sup>2,6</sup> ]octan-Iodid                    | 48           |
| 2.7. Homomorphe Verbindungen                                                          | 50           |
|                                                                                       |              |
| 3. Resultate                                                                          |              |
| 3.1. Kinetische Messungen                                                             | 52           |
| 3.2. Präparative Solvolysen                                                           | 58           |

|                           | <u>Seite</u> |
|---------------------------|--------------|
| B. EXPERIMENTELLER TEIL   |              |
| 5. Synthesen              | 73           |
| 6. Kinetische Messungen   | 145          |
| 7. Präparative Solvolysen | 149          |
| C. ZUSAMMENFASSUNG        | 152          |
| D. LITERATURVERZEICHNIS   | 154          |
| E. CURRICULUM VITAE       | 159          |

## A. THEORETISCHER TEIL

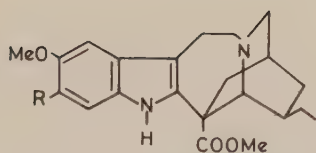
### 1. Einleitung und Problemstellung

#### 1.1. Voacanginol- und Conopharyngol-p-Toluolsulfonsäureester

Obwohl einige Iboga-Alkaloide <sup>1)</sup> bereits um die Jahrhundertwende aus Apocyaceen isoliert wurden, begannen verschiedene Arbeitsgruppen erst in den sechziger Jahren mit der Strukturermittlung und der systematischen Abwandlung dieser Naturstoffe. Das Interesse gründete sich darauf, dass Eingeborenenstämme in Gabun einen ibogahaltigen Wurzelabsud zu sich nehmen, um bei nächtlichen Jagd- und Kriegszügen die Müdigkeit zu bekämpfen und die Sinneswahrnehmungen zu verschärfen. Ibogahaltige Präparate sind auch bei uns in den Handel gekommen.

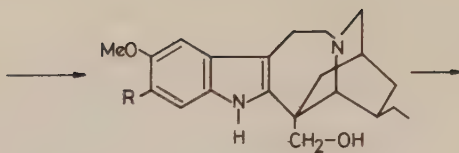
Bei der Reduktion zweier Iboga-Alkaloide, nämlich des Voacangins 1a und des Conopharyngins 1b zu den entsprechenden primären Alkoholen Voacanginol 2a und Conopharyngol 2b und der anschliessenden Veresterung zu den p-Toluolsulfonsäureestern 3a und 3b machten Renner, Jaeggi und Prins [1] die Beobachtung, dass letztere instabil sind und beim Umkristallisieren aus Methanol Folgereaktionen erleiden. Wurden 3a und 3b in Gegenwart von Triäthylamin in Benzol leicht erwärmt, so konnten die Enamine 5a und 5b isoliert werden. Es muss somit Ringöffnung durch eine Fragmentierung über die Immoniumverbindungen 4a und 4b erfolgt sein. Dieser Befund

- 
- 1) Das Grundgerüst dieser Alkaloidklasse enthält das im Siebenring hydrierte Azepinoindolsystem, das mit dem Isochinuclidinsystem, dem 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-System, kondensiert ist.



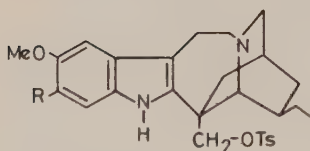
1a R = H Voacangin

1b R = OMe Conopharyngin



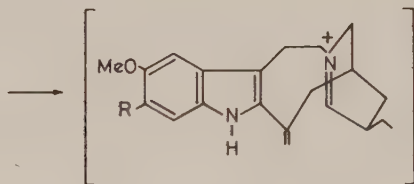
2a R = H Voacanginol

2b R = OMe Conopharyngol

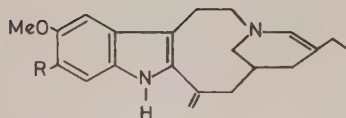
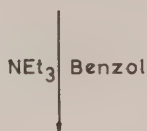


3a R = H Voacanginol - tosylat

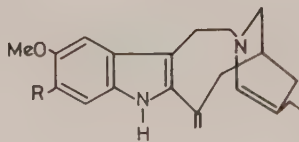
3b R = OMe Conopharyngol - tosylat



4



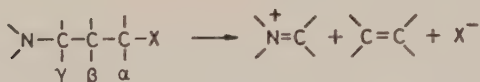
5



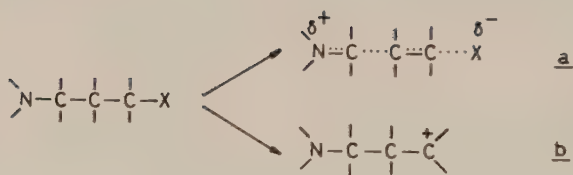
war insofern überraschend, als die nukleofuge Tosylatgruppe in 3a und 3b primär gebunden ist und in solchen Fällen Fragmentierungsreaktionen bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnten (vgl. Kapitel 1.3.).

## 1.2. Die Fragmentierung

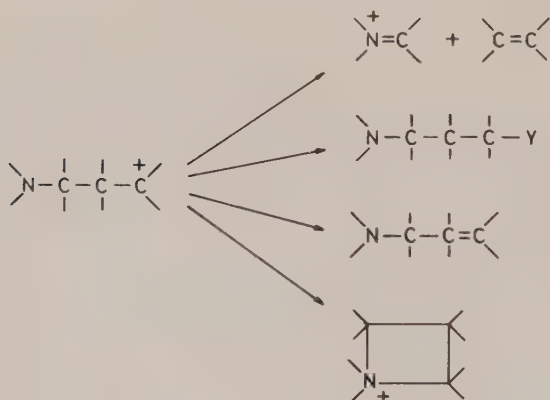
Die heterolytische Fragmentierung ist ein weitverbreiteter Reaktionstyp [2] und ist anhand von  $\gamma$ -Aminosulfonsäureestern und von  $\gamma$ -Halogenaminen durch Grob und Mitarbeiter [3] eingehend untersucht worden. Diese Verbindungsklassen zerfallen unter solvolytischen Bedingungen in drei Bruchstücke nach folgendem Schema:



Die zeitliche Folge der Ablösung der einzelnen Fragmente kann verschieden sein. Je nachdem, ob sich die Fragmente  $\text{N}-\text{C}_\gamma$  und  $\text{X}$  gleichzeitig oder nacheinander von der mittleren Gruppe  $\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta$  trennen, vollzieht sich der Prozess in einem oder in zwei Schritten. Bei der konzertierten Fragmentierung werden beide, die  $\text{C}_\alpha-\text{X}$  Bindung und die  $\text{C}_\beta-\text{C}_\gamma$  Bindung gleichzeitig gelöst. Dabei wird der Uebergangszustand a durchlaufen.

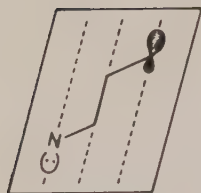


Im Zweischnitt-Prozess hingegen wird im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zuerst ein Carbeniumion gebildet, welches in einem zweiten Schritt ausser den typischen Folgereaktionen von Carbeniumionen, nämlich Elimination von Protonen und Koordination von Nukleophilen, auch Fragmentierung oder Ringschluss erleiden kann.

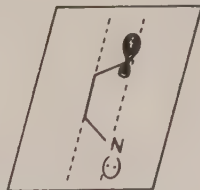


Bei einem dritten, sehr seltenen Mechanismus entstehen intermediär ein Immoniumsalz und ein Carbanion, welches dann seinerseits in ein Olefin zerfällt [4].

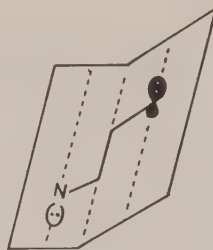
Ob überhaupt Fragmentierung eintritt, hängt von der Struktur, der Konfiguration und der Konformation des Substrates ab. Fragmentierung tritt dann ein, wenn die Molekülgeometrie im Ubergangszustand die Beteiligung aller Zentren nach dem Prinzip der maximalen Orbitalüberlappung zulässt [3]. Diese Forderung ist erfüllt, wenn sowohl das freie Elektronenpaar des Stickstoffs als auch die Bindung  $C_{\alpha}-X$  (resp. das leere Orbital des Carbeniumions) anti-ständig und parallel zur  $C_{\beta}-C_{\gamma}$  Bindung orientiert sind. Ausser der vollgestaffelten Konformation 6a sind somit auch deren Rotamere (z.B. die ekliptische und schiefgestaffelte Konformation 6b und 6c), welche durch Drehung von  $C_{\beta}-C_{\gamma}$  entstehen, zur Fragmentierung befähigt.



6 a

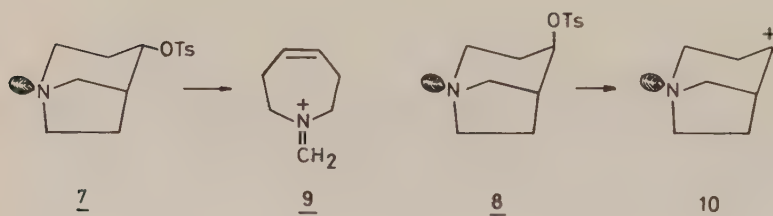


6 b

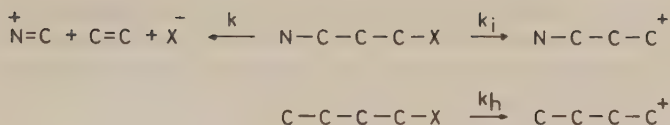


6 c

Von den beiden stereoisomeren 4-Tosyloxy-1-azabicyclo[3.2.1]-nonanen 7 und 8 fragmentiert das äquatoriale Tosylat 7 in einem konzertierten Mechanismus zum Immoniumion 9. Das Isomere 8 mit axialer Tosyloxygruppe fragmentiert über das Carbeniumion 10 im Zweischritt-Mechanismus. Neben 9 werden hier auch Substitutions- und Eliminationsprodukte gefunden [5].



Für die Erkennung des konzertierten Mechanismus ist ausser der Zusammensetzung der Produkte (nur Fragmentierungsprodukt, keine Folgeprodukte von Carbeniumionen) die Reaktionsgeschwindigkeit massgebend. So ist die RG-Konstante  $k$  des konzertierten Prozesses grösser als die RG-Konstante  $k_i$  des Zweischritt-Prozesses (der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist hier die Bildung des  $\gamma$ -Aminocarbeniums). Der Quotient  $k/k_i$  wird als frangomerer Effekt  $f$  bezeichnet [3]. Ein frangomerer Effekt  $f > 1$  zeigt somit eine konzertierte Fragmentierung an.



Die für die Berechnung des frangomeren Effektes  $f$  benötigte RG-Konstante  $k_1$  ist selten einer direkten Messung zugänglich. Deshalb müssen nach der Beziehung (1) die RG-Konstante  $k_h$  der sogenannten homomorphen Verbindung, die anstelle der Aminogruppe eine sterisch gleichwertige Methingruppe besitzt, und ein induktiver Faktor  $i$  herangezogen werden. Der induktive Faktor  $i$  schliesst gemäss Definition nicht nur die durch den induktiven Effekt verursachte Verlangsamung ein, sondern auch alle anderen Faktoren, die das Verhältnis  $k_h/k_1$  beeinflussen können, wie z.B. Basizität, Unterschiede in der Stereochemie und in der Solvation zwischen der  $\gamma$ -Amino- und der homomorphen Verbindung.

$$k_1 = \frac{k_h}{i} \quad (1)$$

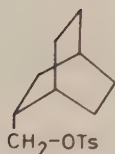
$$f = \frac{k}{k_h} \cdot i \quad (2)$$

Der frangomere Effekt  $f$  lässt sich dann nach (2) berechnen. Aus bisherigen Messungen geht hervor, dass das Stickstoffatom die Ionisation gegenüber der homomorphen Verbindung zwei bis acht mal verlangsamt. Der induktive Faktor  $i$  nimmt somit Werte zwischen 2 und 8 an.

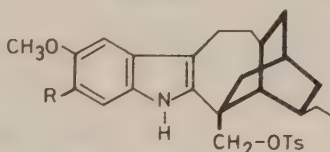
### 1.3. 2-Methyl-6-endo- und exo-tosyloxymethyl-isochinuclidin als Modellverbindungen

A. Weiss [6] untersuchte die Reaktionskinetik von Voacanginol-tosylat 3a und Conopharyngoltosylat 3b, die freundlicherweise von der ehemaligen Firma Geigy AG zur Verfügung gestellt wurden, in 80 Vol. % Äthanol. Bei 80° reagiert Voacanginol-tosylat 3a ca. 1700 mal und Conopharyngoltosylat 3b über 5000 mal rascher als 2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan 11, welches sterisch dem Isochinuclidin-Teil dieser Verbindungen weitgehend entspricht. Betrachtet man das Tosylat 11 als homomorph mit den Verbindungen 3a und 3b, so resultieren für letztere frangomere Effekte von mehr als  $10^4$ , d.h. Voacanginol- und Conopharyngoltosylat 3a und 3b fragmentieren nach dem konzertierten Mechanismus. Inwieweit die Fragmentierungsgeschwindigkeiten von 3a und 3b vom Azepinoindol-Gerüst beeinflusst werden, ist jedoch unter Zuzug des "Homomorphen" 11 nicht abzuklären. Wie gross die Beschleunigungen bezüglich der wirklichen homomorphen Verbindungen 12a und 12b tatsächlich wären, ist nicht abzuschätzen. Nur bei Kenntnis der Reaktionsgeschwindigkeiten dieser kompliziert gebauten Verbindungen könnte mit Hilfe des induktiven Faktors  $i$  auf die wirklichen frangomeren Effekte  $f$  geschlossen werden und damit ein Rückschluss auf den Mechanismus der Reaktion

von Voacanginol- und Conopharyngolitosylat 3a und 3b gezogen werden. Auf Grund der von A. Weiss [6] durchgeführten kinetischen Messungen können daher keine zuverlässigen Aussagen gemacht werden.



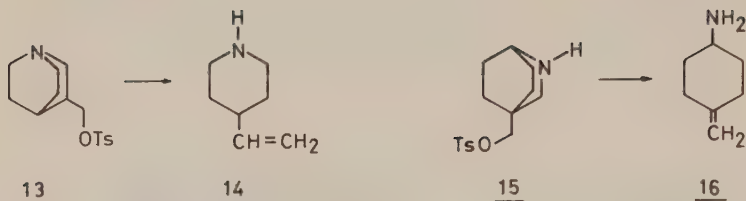
11



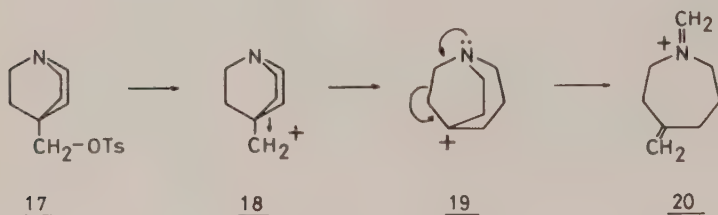
12a    R = H

12b    R = OMe

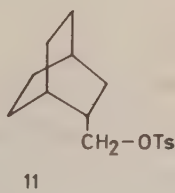
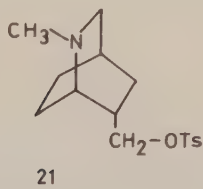
Bisher sind nur zwei bicyclische  $\gamma$ -Aminosulfonsäureester mit primärem Nucleofug (offenkettige Vertreter erleiden quantitativen Ringschluss zu Azetidiniumsalzen [7]) mechanistisch untersucht worden. So beobachtete Enderle [8] die Bildung von 85 % 4-Vinyl-piperidin 14 bei der Reaktion von 3-Tosyloxymethyl-chinuclidin 13 in 80 % Äthanol. Die frangomere Beschleunigung, d.h. die durch die Fragmentierung bedingte Erhöhung der Ionisationsgeschwindigkeit, ist gering ( $k/k_h = 1,89$  bei  $110^\circ$ ). Sie reicht aber aus, damit die Fragmentierung gegenüber der Substitution durch das Lösungsmittel dominiert, wie die Bildung von nur 13 % Alkohol zeigt. Es handelt sich hier also nicht um einen reinen konzertierten Mechanismus.



Die von Kellenberger [9] untersuchte Solvolyse von 4-Tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan **15** verläuft in 80 % Aethanol unter 34 % Fragmentierung zu 4-Methylen-cyclohexylamin **16** und 66 % Substitution (55 % Alkohol und 11 % Aether). Das  $k/k_h$ -Verhältnis betrug bei 110° 0,86. Wahrscheinlich tritt keine direkte Fragmentierung, sondern eine Umlagerung des primär entstandenen Carbenium-ions ein, wie sie bereits im Falle von 4-Tosyloxymethyl-chinuclidin **17** ( $k/k_h = 0,23$  bei 116°) gemäss **18** - **20** beobachtet wurde [10].



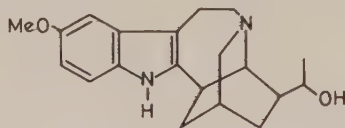
Konzertierte Fragmentierungen von  $\gamma$ -Aminoalkoholderivaten mit primären nucleofugen Gruppen sind somit nicht mit Sicherheit bekannt. Die relativ hohe Reaktivität von Voacanginol- und Conopharyngoltosylat 3a und 3b überraschen daher. Um abzuklären, ob diese beiden Tosylate konzertiert fragmentieren, d.h. ob tatsächlich das Isochinucolidingerüst in den beiden Naturstoffen für die grosse Beschleunigung gegenüber der Verbindung 11 verantwortlich ist, ist es nötig, die Reaktion von einfachen Modellen wie 2-Methyl-6-endo<sup>1)</sup>-tosyloxymethyl-isochinuclidin 21 zu untersuchen und mit dem Homomorphen 11 zu vergleichen.



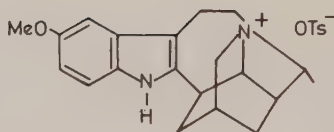
Das erste Ziel dieser Untersuchung war daher die Synthese des unbekannten 2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo-[2.2.2]octans 21 sowie die Bestimmung dessen RG-Konstante und der Produkte bei der Reaktion in 80 Vol. % Aethanol. Das Ergebnis sollte die Abschätzung des Einflusses des Azepino-indol-Gerüstes bei der Reaktion von Voacanginol- und Conopharyngoltosylat 3a und 3b ermöglichen.

- 
- 1) In Einklang mit ähnlichen Fällen [15] [23] bezieht sich die Vorsilbe endo resp. exo auf Substituenten, welche antiständig (trans) resp. synständig (cis) zur stickstoffhaltigen Brücke angeordnet sind.

Verwandt mit Voacanginol 2a und Conopharyngol 2b ist Iboxygain 22, welches sich durch die exo-ständige, sekundäre Hydroxyäthylgruppe von diesen unterscheidet. Goutarel [11] und Staufacher [12] versuchten, Iboxygain 22 mit Tosylchlorid bei Raumtemperatur zu verestern. Das entsprechende Tosylat war jedoch nicht isolierbar und ging augenblicklich und in quantitativer Ausbeute in das Azetidiniumsalz 23 über.



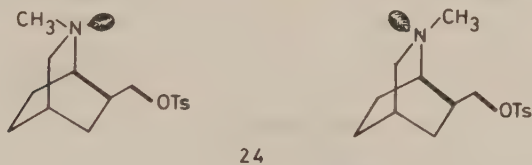
22



23

Fragmentierung ist hier nicht möglich, da das freie Elektronenpaar des Stickstoffs wegen des Azepinringes die geforderte antiparallele Orientierung zu der  $C_\beta$ - $C_\gamma$  Bindung nicht einnehmen kann. Daher schien die Untersuchung eines einfacheren Modelles, nämlich 2-Methyl-6-exo-tosyloxy-methyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 24, dessen Stickstoffelek-

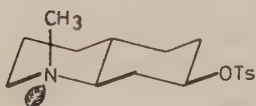
tronenpaar nicht mehr so eindeutig orientiert ist (Inversion), von Interesse. Statt Ringschluss wäre auch Fragmentierung möglich. Deshalb war diese noch unbekannte Verbindung herzustellen und deren Reaktionsgeschwindigkeit und Produkte zu bestimmen.



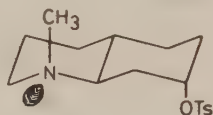
#### 1.4. Der Einfluss der Richtung des Stickstoffelektronenpaares auf die Fragmentierung

Wie erwähnt, tritt Fragmentierung dann ein, wenn die Molekülgeometrie im Ubergangszustand die Beteiligung aller Zentren nach dem Prinzip der maximalen Orbitalüberlappung zulässt. Wie sich eine Abweichung des Stickstoffelektronenpaares von der geforderten antiparallelen Orientierung auf den Reaktionsverlauf auswirkt, wurde von Wilkens [13] im Falle der p-Toluolsulfonsäureester 25 und 26 gezeigt. Sowohl beim 7 $\alpha$ -trans-N-Methyl-decahydrochinolyltosylat 25 als auch beim 7 $\beta$ -Isomeren 26 tritt nur Substitution und Elimination über das Carbeniumion 27, jedoch keine Fragmentierung ein. In beiden Fällen kann das N-Elektronenpaar das zur C $_{\beta}$ -C $_{\gamma}$ -Bindung antiparallelele Orbital nicht besetzen, da dieser Raum von der C $_{\gamma}$ -N Bindung

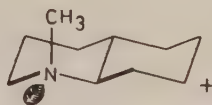
beansprucht wird. Diese Resultate zeigen, dass die Orientierung des N-Elektronenpaares für die Fragmentierung mitentscheidend ist.



25



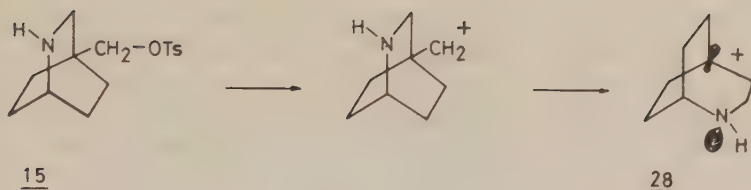
26



27

Im Zusammenhang mit der Frage des Einflusses der räumlichen Lage des N-Elektronenpaares auf die Fragmentierung sollten Systeme untersucht werden, in denen das N-Elektronenpaar von der geforderten antiparallelen Orientierung abweicht, ohne dass der Raum, der zur antiparallelen Einstellung der N-Elektronenpaares benötigt wird, von einer anderen Bindung beansprucht wird.

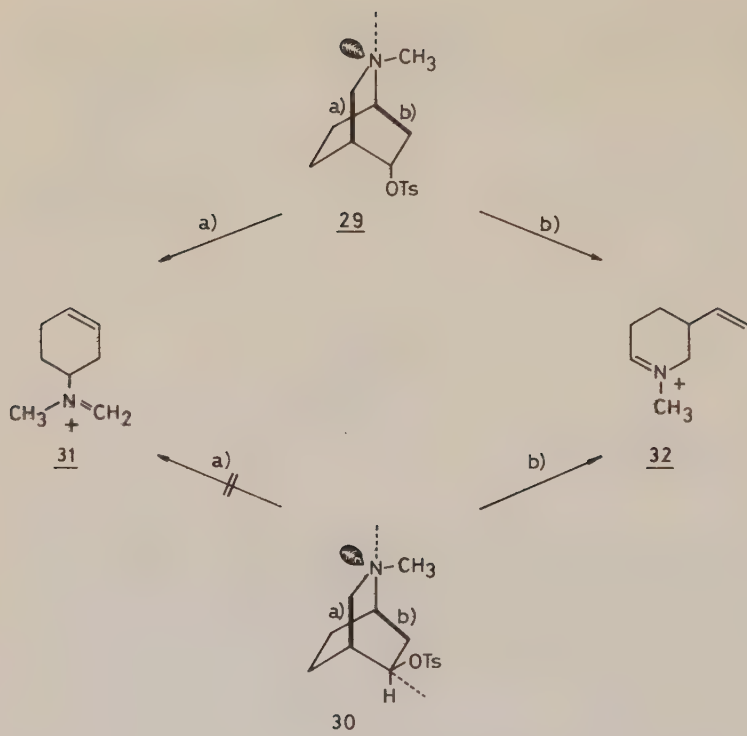
Dies ist der Fall in dem von Kellenberger [9] untersuchten 4-Tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 15. Wie bereits erwähnt, lagert aber dieses System wahrscheinlich nach Wagner-Meerwein zum Aminocarbeniumion 28 um, dessen N-Elektronenpaar für eine Fragmentierung ideal angeordnet ist.



### 1.5. 2-Methyl-5- und 6-tosyloxyisochinuclidine als Modellverbindungen

Weitere, in diesem Zusammenhang interessante Modelle sind die endo- und exo-Form des 2-Methyl-5-tosyloxyisochinuclidins 29 bzw. 30. Im 5-endo-Tosylat 29 weicht das Stickstoffelektronenpaar von der antiparallelen Orientierung zur Bindung a um ca. 54° ab. Es stellt sich daher die Frage, ob die Fragmentierung gemäss a) zum Cyclohexylamin-Derivat 31 eintritt. Im Molekül befindet sich jedoch eine zweite Atomfolge N-C-C-C-OTs, die ihrerseits für eine Fragmentierung gemäss b) in Anspruch genommen werden kann. Hier weicht die Tosyloxygruppe von der antiparallelen Richtung zur Bindung b um ca. 54° ab. Das 5-endo-Tosylat 29 könnte über das entsprechende Aminocarbeniumion in einem Zweischritt-Mechanismus zum Piperidinderivat 32 fragmentieren.

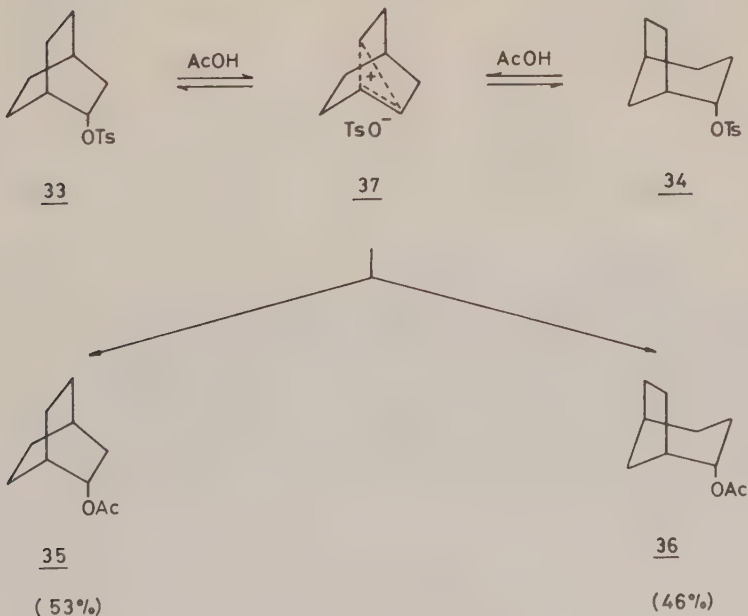
In Piperidinderivaten, welche in der Sesselform vorliegen und unsymmetrisch substituiert sind, finden sich zwei stereochemisch äquivalente Atomfolgen N-C<sub>γ</sub>-C<sub>β</sub>-C<sub>α</sub>-X. Die Frage, warum angesichts dieser beiden Fragmentierungswege das höher



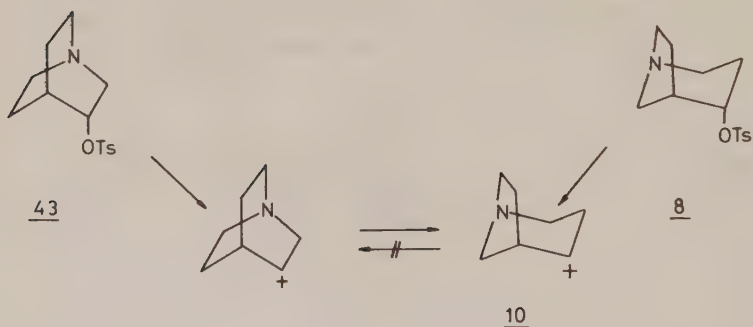
substituierte Olefin ("Saytzeff-Produkt") bevorzugt gebildet wird, wurde von Kunz [5] dahingehend beantwortet, dass die bei der konzertierten Fragmentierung im Uebergangszustand auftretende positive Teilladung in  $\beta$ -Stellung durch Alkylsubstituenten stabilisiert werden kann. Diese Schlussfolgerung darf jedoch nicht auf die mögliche Fragmentierungsrichtung von 2-Methyl-5-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]-octan **29** angewendet werden, da hier der Piperidinring in der Wannenform fixiert ist und damit die beiden Atomfolgen N-C-C-X stereochemisch nicht äquivalent sind.

Das exo-angeordnete 2-Methyl-5-tosyloxyisochinuclidin 30 könnte ebenfalls in einem Zweischnitt-Mechanismus via Weg b) fragmentieren, während Weg a) von vorneherein ausgeschlossen werden darf, da alle für eine Fragmentierung in Frage kommenden Bindungen nicht annähernd parallel angeordnet sind. Zur Klärung dieser Fragen wurden auch diese Verbindungen in die Untersuchung einbezogen.

Im Zusammenhang mit allfälligen Gerüstumlagerungen der endo- und exo-5-Tosyloxyisochinuclidine 29 und 30 sind Kenntnisse über das solvolytische Verhalten der homomorphen Verbindung nützlich. Goering und Mitarbeiter [14] beschrieben die Acetolyse des 2-Tosyloxybicyclo[2.2.2]-octans 33 sowie des isomeren 2-Tosyloxybicyclo[3.2.1]-octans 34, welche praktisch ausschliesslich die Acetate 35 und 36 ergaben. Zur Deutung dieses Resultates wurde das verbrückte Ionenpaar 37 als Zwischenprodukt postuliert.

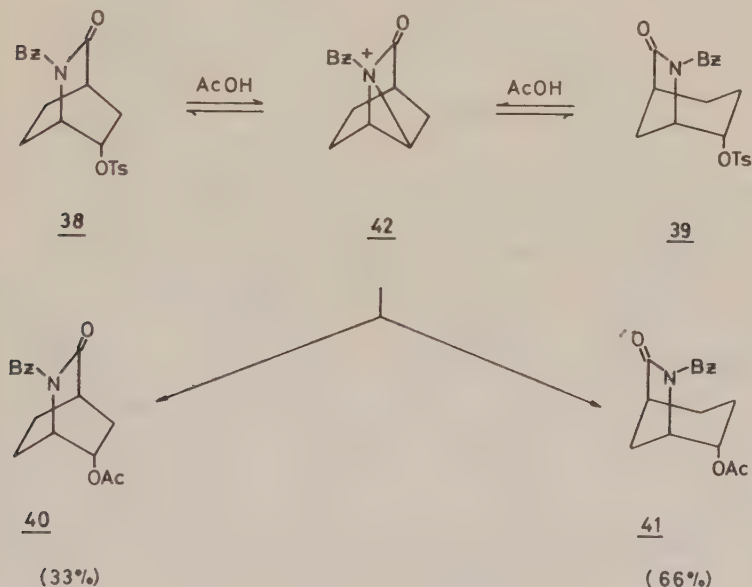


Kunz [5] und Siegfried [16] zeigten, dass eine analoge Umlagerung auch beim 3-Tosyloxychinuclidin 43 eintritt. Die Reaktionsgeschwindigkeit in 80 % Aethanol war relativ zur stickstofffreien Verbindung 33 deutlich vermindert ( $k/k_h = 0,016$ ) und im komplexen Solvolysengemisch konnten Folgeprodukte des umgelagerten Carbeniumions 10 gefunden werden. Wurde hingegen das isomere Tosylat 8 solvolysiert, wurden nur Folgeprodukte des [3.2.1]octyl-Carbeniumions 10 gefunden, nämlich Substitutions-, Eliminations- und Fragmentierungsprodukte. Die Gerüstumlagerung zum [2.2.2]-octan-System trat nicht ein.

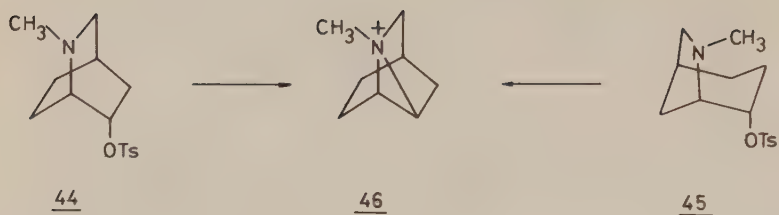


Huffman und Mitarbeiter [15] stellten eine ähnliche Umlagerung bei den isomeren Verbindungen 2-Benzyl-3-oxo-6-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 38 und 2-Benzyl-3-oxo-7-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 39 fest. Beide Tosylate ergaben bei der Acetolyse ausschliesslich die Acetate 40 und 41 im Verhältnis von 1 zu 2. Bei der Thermo-

lyse bei 170° wandeln sich die isomeren Tosylate 38 und 39 in ein Gleichgewichtsgemisch von 17 % 38 und 83 % 39 um. Zur Deutung dieser Resultate muss das Acylaziridinium-ion 42 als gemeinsames Zwischenprodukt angenommen werden.



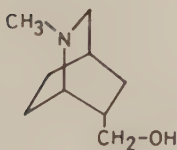
Um abzuklären, ob die Umlagerung der Amidotosylate 38 und 39 über das von Huffman postulierte verbrückte Ion 42 abläuft, sollten die unbekannten Verbindungen 2-Methyl-6-endo-tosyloxy-isochinuclidin 44 und 2-Methyl-7-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 45 untersucht werden. Hier sollte das eventuell auftretende Zwischenprodukt, das Aziridiniumsals 46 isoliert werden können.



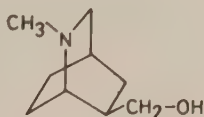
Zudem war durch Vergleich der RG-Konstanten der stickstofffreien Tosylate 33 und 34 mit jenen der Amidotosylate 38 und 39, sowie den Aminosylaten 44 und 45 festzustellen, ob die Amino-, resp. die Amidogruppe die Umlagerung unterstützt oder nicht.

## 2. Synthesen

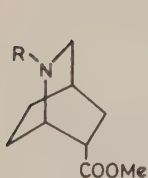
### 2.1. 2-Methyl-6-endo- und exo-hydroxymethyl-2-azabicyclo-[2.2.2]octan 47a und 47b



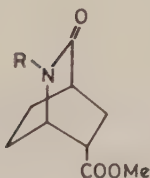
47a



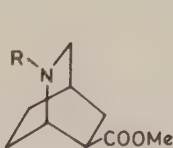
47b



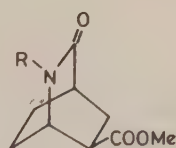
48a



49a



48b

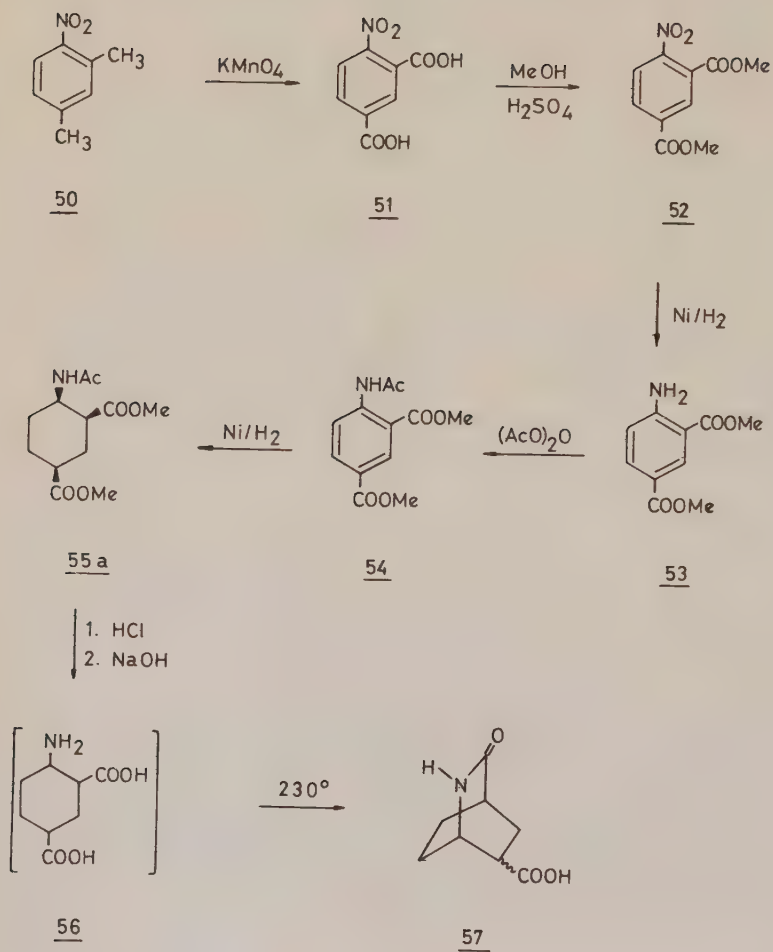


49b

Für die Herstellung der  $\gamma$ -Aminoalkohole 47a und 47b schienen die entsprechenden Ester 48a und 48b oder die Laktame 49a und 49b geeignete Zwischenprodukte zu sein.

In Vorversuchen hatte schon A. Weiss [6] die im Schema I wiedergegebene Synthesesequenz ausgehend von 2,4-Dimethylnitrobenzol 50 durchgeführt. Die Nacharbeitung ergab folgendes: die Oxidation von 50 mit  $\text{KMnO}_4$  in kochendem Wasser führte in unbefriedigender Ausbeute zur Nitrodicarbonsäure 51. Fischer-Veresterung zu 52, Reduktion der Nitrogruppe mit Raney-Nickel zum Aminodiester 53 und anschließende

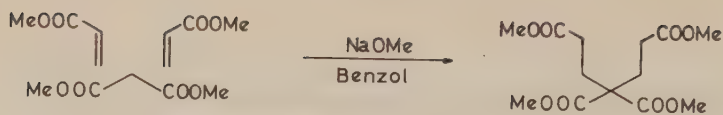
Schema I



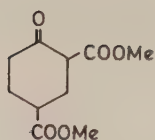
Acyclisierung der Aminogruppe mit Acetanhydrid zu 54 verliefen glatt und in guten Ausbeuten. Die Kernhydrierung von 54 zum Cyclohexanderivat 55a mit Raney-Nickel war nur reproduzierbar (ca. 50 %), wenn das Eddukt mit Aktivkohle vorbehandelt und mehrfach umkristallisiert wurde. Variation des Katalysators (Ru, Rh, Pt), des Druckes und der Temperatur brachte keine Besserung. Ferner scheiterten Versuche, die Verbindungen 51, 52 und 53 direkt zu den entsprechenden Hexahydrobenzolderivaten zu hydrieren.

Hydrolyse des Amidoesters 55a mit Salzsäure lieferte die Aminodicarbonsäure 56, welche ohne Isolierung durch trockene Destillation zur Laktamcarbonsäure 57 cyclisiert wurde. Die Ausbeute war bei grösseren Ansätzen derart niedrig, dass dieser Weg aufgegeben wurde.

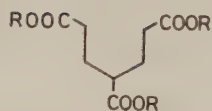
Beim zweiten Weg (Schema II) wurden Acrylester und Malonester nach Openshaw und Robinson [17] zum Tetraester 58 kondensiert. Hydrolyse und Decarboxylierung lieferten die Trisäure 59 [17], welche durch Fischerveresterung in den Triester 60 [17] überführt wurde. Dieckmann-Kondensation zum  $\beta$ -Ketoester 61 [17] und anschliessende Umsetzung mit  $\text{NH}_3$  und einer äquimolaren Menge  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  ergab das Enamin 62 in hoher Ausbeute. Die von Augustine und Bellina [19] beschriebene Druckhydrierung des Enamins 62 über Palladium-Kohle verlief unbefriedigend und lieferte nur ca. 10 % reinen Aminoester 63 (als 3,5-Dinitrobenzamid isoliert). Hauptprodukt war der Diester 65. Der bei der Hydrierung primär gebildete Aminodiester 63 geht unter Abspaltung von Ammoniak in den ungesättigten Diester 64 über, der zum Diester 65 weiterhydriert wird. Wurde das rohe Hydriergemisch in Methanol mit Natriummethanolat erwärmt, so konnte nach Bellina [19] in ca. 10 % Ausbeute einheitlicher exo-Laktamcarbonsäureester 66b gefasst werden.



58



61

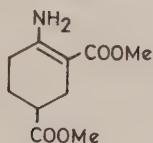


59     R = H

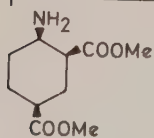
60     R = Me



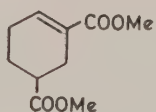
Schema II



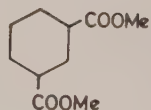
62



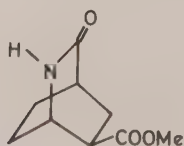
63



64

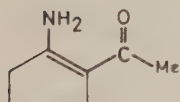


65

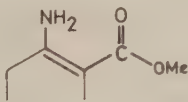


66 b

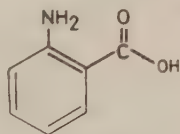
Die oben erwähnten Schwierigkeiten der Hydrierung sind in der Literatur nicht unbekannt.  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Aminoketone (vinylloge Amide) 67,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Aminoester (vinylloge Urethane) 68 und Derivate der Anthranilsäure 69 lassen sich nicht unzersetzt hydrieren ("Overreduction") [19], [20].



67

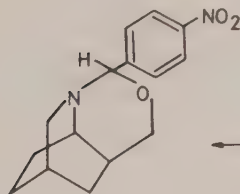


68

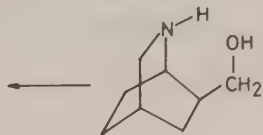


69

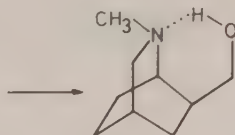
Das Laktam 66b wurde mit  $\text{LiAlH}_4$  zum Aminoalkohol 70b reduziert. Dass die 6-ständige Methylolgruppe tatsächlich exo-ständig angeordnet ist, konnte durch Umsetzung mit p-Nitrobenzaldehyd zum Tetrahydro-1,3-oxazin 71 gezeigt werden. Reduktive Methylierung von 70b mit Formaldehyd über Palladium-Kohle führte zum entsprechenden N-Methylaminoalkohol 47b, in welchem IR.-spektroskopisch auch in hoher Verdünnung nur eine intramolekulare Wasserstoffbrücke nachgewiesen werden kann, was ebenfalls die exo-ständige Methylolgruppe beweist.



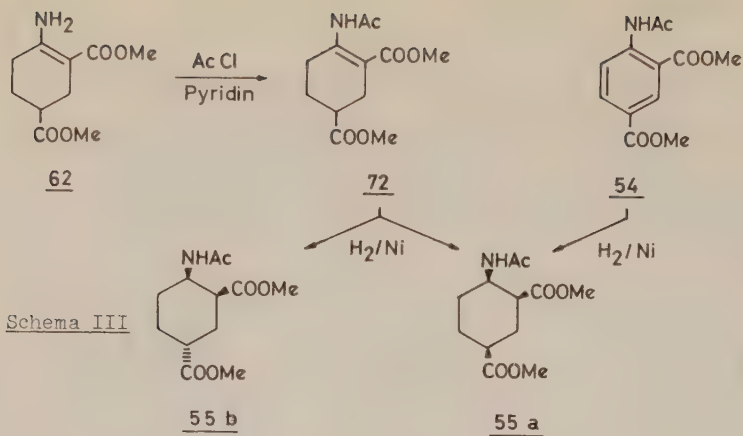
71



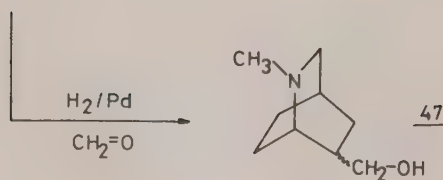
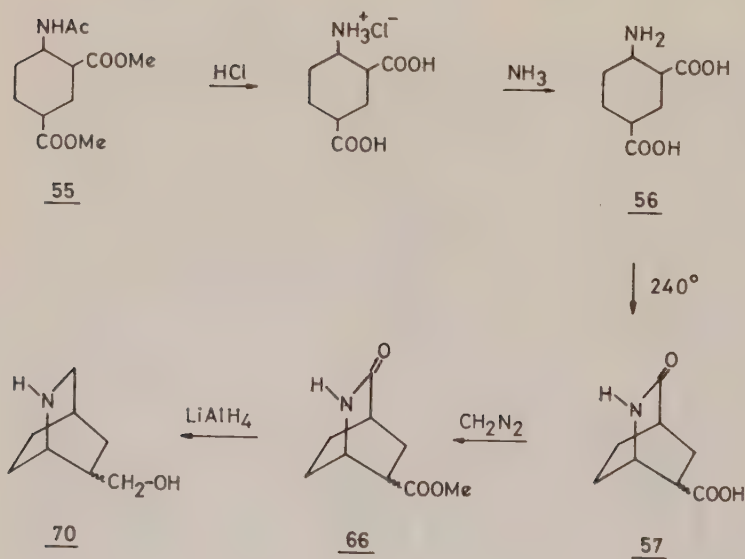
70 b



47 b

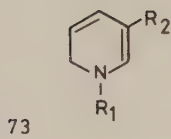


Schema III



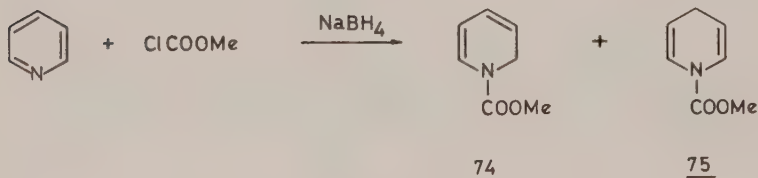
Infolge der unbefriedigenden Ausbeute bei der Hydrierung des Enamins 62 wurde die Aminogruppe mit Acetylchlorid und Pyridin in Acetonitril zu 72 acyliert (Schema III). Anschliessende Druckhydrierung über Palladium-Kohle lieferte in guter Ausbeute zu gleichen Teilen die erwarteten stereoisomeren N-Acetyl-2,4-dicarbomethoxy-cyclohexylamine 55a und 55b. Das all-cis-Isomere 55a war identisch mit dem Hydrierprodukt von 54 (Schema I). Das Isomerengemisch von 55a und 55b wurde mit konzentrierter Salzsäure zum Hydrochlorid von 56 hydrolysiert und die freie Aminosäure 56 bei pH 3,4 gefällt. Bei 240° trat Cyclisierung zur Laktamcarbonsäure 57 ein, welche mit Diazomethan zu 66 verestert wurde. Auf Grund der gaschromatographischen Analyse betrug das exo/endo-Isomerenverhältnis 3 zu 1, nach der Isomerisierung mit Natriummethanolat in Methanol 3 zu 2. Reduktion der epimeren Ester 66 mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den Alkoholen 70 und anschliessende reduktive N-Methylierung mit Formaldehyd in Methanol über Palladium-Kohle ergab die epimeren 2-Methyl-6-hydroxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane 47.

Da die bisher beschriebenen Synthesesequenzen aufwendig sind und die Trennung der 6-exo/endo-isomeren Isochinuclidinderivate erst auf einer relativ späten Reaktionsstufe (wenn überhaupt) möglich ist, wurden noch weitere Wege gesucht. Erfolgsversprechend erschienen vor allem Diels-Alder-Reaktionen mit 1,2-Dihydropyridin-Derivaten als Dienkomponente. Bisher waren Diels-Alder-Reaktionen mit substituierten Dihydropyridinen vom Typus 73 bekannt. Trotz der elektronenziehenden Substituenten in 1 und 3 Stellung ist die Stabilität dieser Dihydropyridine gering und der Verlauf der Umsetzung mit verschiedenen Dienophilen unbefriedigend [21], [22].



Hingegen lieferte die Kondensation von N-Carbomethoxy-1,2-dihydropyridin 74, dessen Herstellung kürzlich von Fowler [24] beschrieben wurde, ausgezeichnete Resultate. Mit verschiedenen Dienophilen entstanden neue, in der Literatur noch nicht beschriebene Isochinuclidinderivate (vgl. Schema IV).

Nach Fowler wird Pyridin, Chlorameisensäure-methylester und  $\text{NaBH}_4$  bei  $-70^\circ$  in Methanol/Aether zur Reaktion gebracht. Das rohe 1,2-Dihydropyridinderivat 74, welches noch ca. 5 - 10 % des 1,4-Isomeren 75 enthält, wurde ohne Reinigung für die Diels-Alder-Reaktion eingesetzt. Reaktionsbedingungen, Ausbeuten an analysenreinem Produkt und das exo/endo-Verhältnis der Produkte sind in Tabelle 1 zusammengestellt.



Schema IV

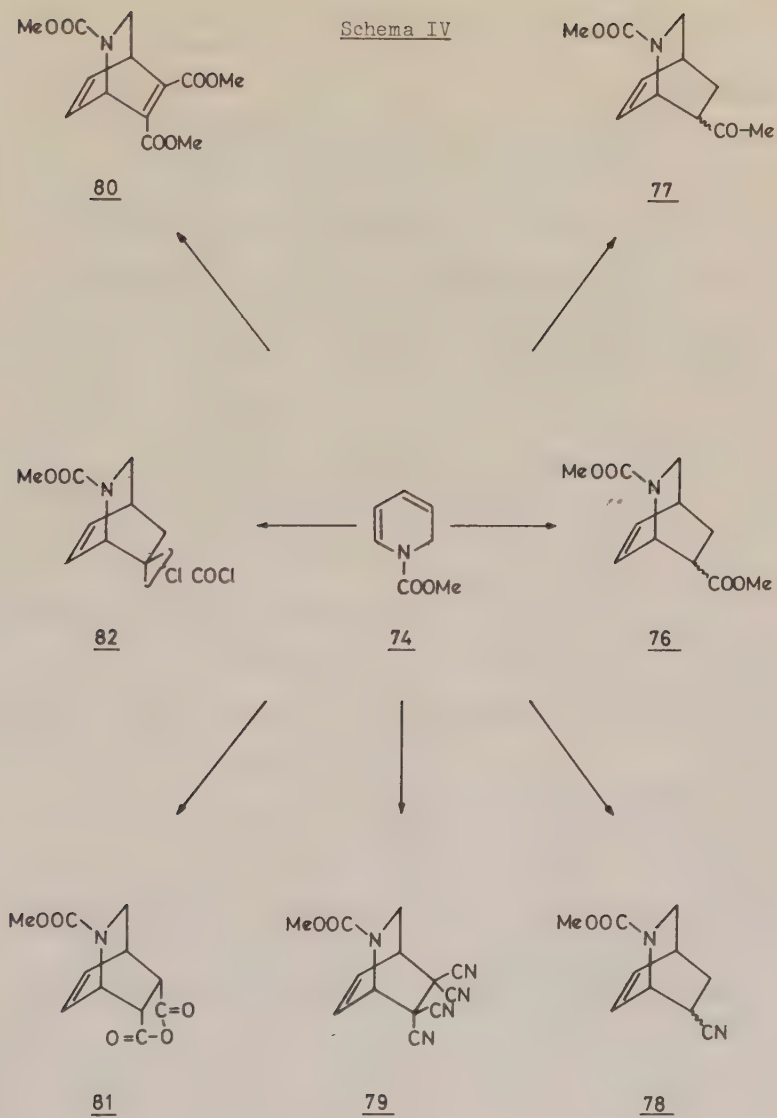


Tabelle 1

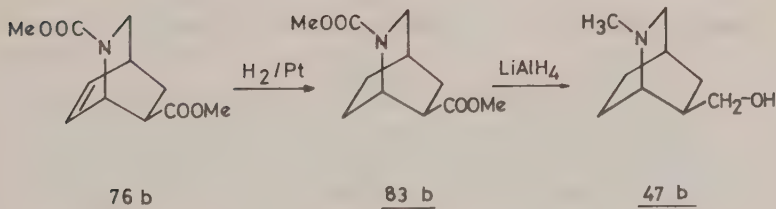
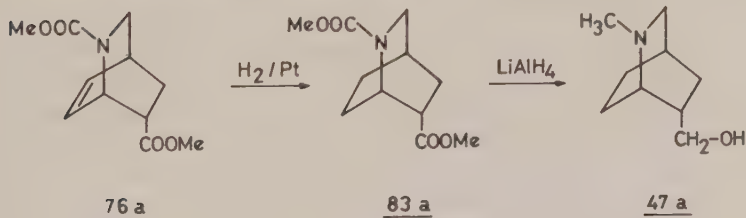
Diels-Alder-Reaktionen von 74 mit verschiedenen Dienophilen

| Dienophil                  | Bedingungen          | Produkt<br>(Ausbeute)          | exo/endo |
|----------------------------|----------------------|--------------------------------|----------|
| Acrylsäure-<br>methylester | ohne LM<br>Rückfluss | <u>76</u> (68 %)               | 9 : 11   |
| Methyl-vinyl-<br>keton     | Benzol<br>Rückfluss  | <u>77</u> (77 %)               | 3 : 5    |
| Acrylo-<br>nitril          | ohne LM<br>Rückfluss | <u>78</u> (68 %)               | 1 : 1    |
| Tetracyan-<br>äthylen      | Benzol               | <u>79</u> (83 %)               | --       |
| Acetylen-<br>dimethylester | Benzol               | <u>80</u> (22 %) <sup>a)</sup> | --       |
| Maleinsäure-<br>anhydrid   | Benzol<br>Rückfluss  | <u>81</u> (--) <sup>b)</sup>   | 0 : 100  |

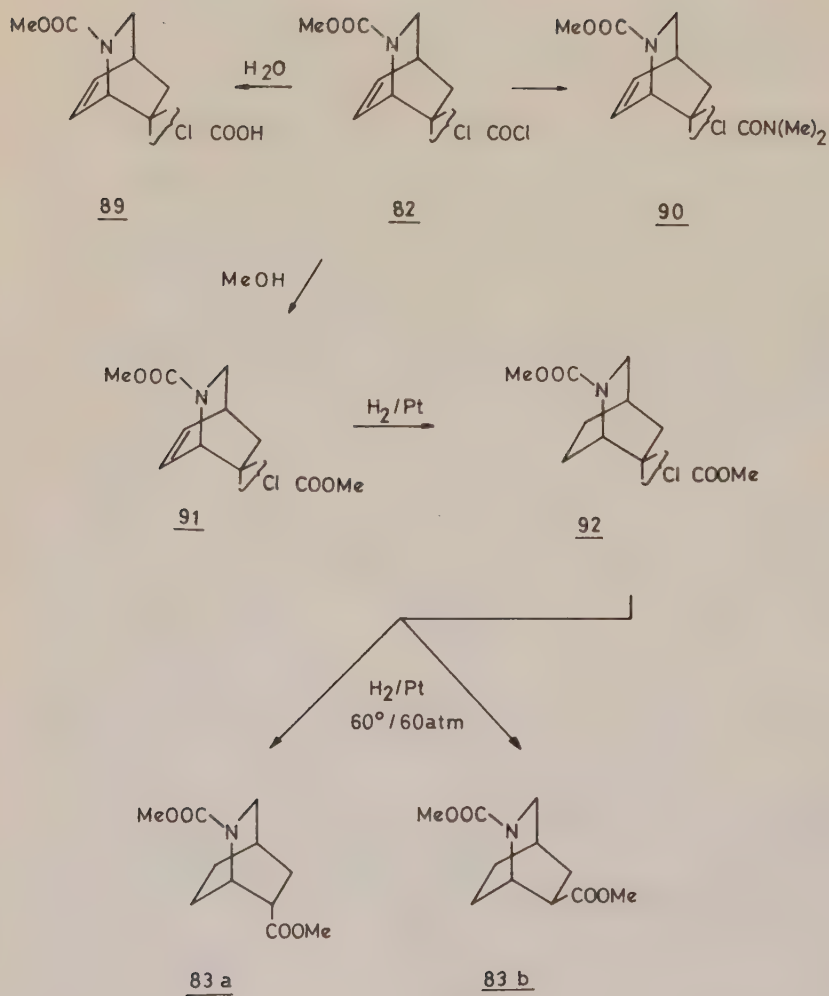
a) rasch zersetzlich

b) stark hygroskopisch, konnte nicht analysenrein gefasst werden

Die isomeren 2,6-Dicarbomethoxyisochinuclidine 76a und 76b wurden durch fraktionierte Destillation an einer Drehbandkolonne aufgetrennt. Isomerisierung des exo-Esters 76b in Methanol mit Methanolatzusatz führte zu einem Gemisch gleicher Teile des endo-Esters 76a und des exo-Esters 76b. Die Reduktion der aufgetrennten ungesättigten Ester 76a und 76b über  $\text{PtO}_2$  zu den epimeren Estern 83a und 83b und anschliessender Umsatz mit  $\text{LiAlH}_4$  führte zu den gesuchten Aminoalkoholen 47a und 47b. Dass die Methylolgruppe in diesen Verbindungen tatsächlich 6-ständig angeordnet ist, konnte durch Vergleich mit authentischen Proben von 5- und 6-ständigen Hydroxymethyl-Verbindungen gezeigt werden. Die Zuordnung der Konfiguration wurde IR.-spektroskopisch mittels einer Verdünnungsreihe vorgenommen, wobei der exo-Alkohol 47b im Gegensatz zum endo-Alkohol 47a auch in hoher Verdünnung keine Absorption der freien OH-Gruppe zeigt.



Schema V

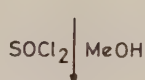
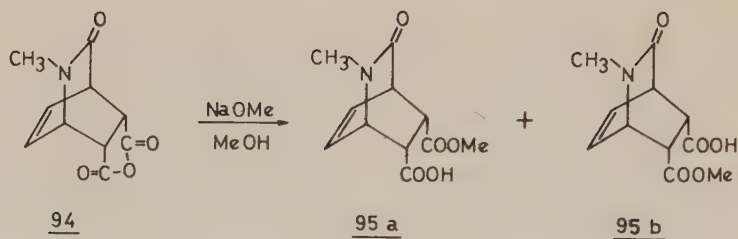


Das  $\alpha$ -Chlorsäurechlorid 82 liess sich glatt mit Wasser in die entsprechende Säure 89, mit Dimethylamin in das Amid 90 und mit Methanol in den Ester 91 überführen (Schema V). Letzterer konnte partiell zum gesättigten Chloroester 92 hydriert werden. Durch eine Druckhydrierung wurde das  $\alpha$ -Chlor durch Wasserstoff ersetzt. Die beiden entstehenden epimeren Ester 83a und 83b waren identisch mit den hydrierten Diels-Alder-Addukten von 74 mit Acrylester.

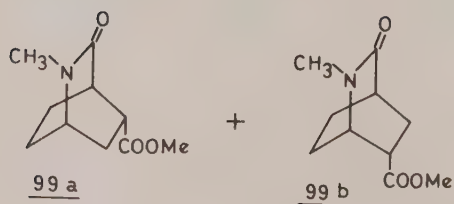
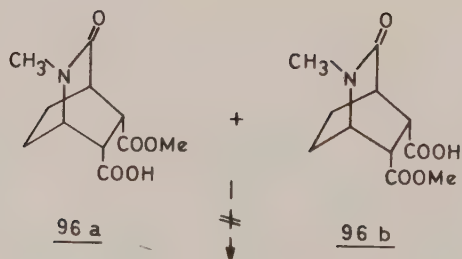
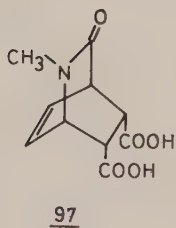
In neuerer Zeit wurde N-Methyl- $\alpha$ -pyridon 93 mit Maleinsäureanhydrid in 40 % Ausbeute zu 94 umgesetzt [23]. Eigene Reihenversuche mit N-Methyl- $\alpha$ -pyridon und Acrylsäurederivaten (Methylester, Nitril, Amid, Methylketon) in diversen Lösungsmitteln mit und ohne Katalysatoren ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{BF}_3$ ) bei verschiedenen Temperaturen blieben ohne Erfolg.

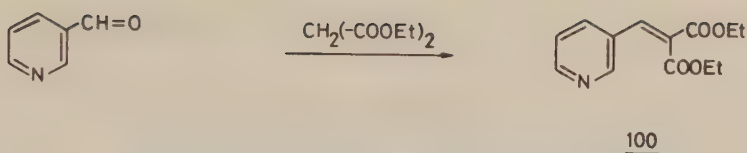
Das bekannte Anhydrid 94 [23] wurde mit Natriummethylat in Methanol zu den Halbestern 95a und 95b geöffnet. Dass dabei keine exo/endo-Isomerisierung eingetreten war, konnte durch Veresterung zum bekannten [23] diendo-ständigen Diester 98 mit Thionylchlorid und Methanol gezeigt werden (Schema VI). Die ungesättigten Halbester 95a und 95b wurden über  $\text{PtO}_2$  zu den Isomeren 96a und 96b hydriert. Diese sollten durch Decarboxylierung in die entsprechenden 5- und 6-ständigen endo-Ester 99a und 99b übergeführt werden. Doch führte der Umsatz der Halbester 99 mit Quecksilberoxyd und Brom in Tetrachlorkohlenstoff [25], mit Bleitetraacetat in Gegenwart von  $\text{LiCl}$  in Benzol [26], resp. mit Bleitetraacetat in Pyridin [27] nicht zum Ziel. In allen Fällen trat bei Zimmertemperatur keine Reaktion, beim Erwärmen aber Verharzung ein.

Bei einer letzten synthetischen Variante (Schema VII) wurde Pyridin-3-aldehyd mit Malonester zum bekannten [28] ungesättigten Ester 100 kondensiert. Druckhydrierung in salzsaurem Medium über  $\text{PtO}_2$  lieferte den Aminoester 101, der

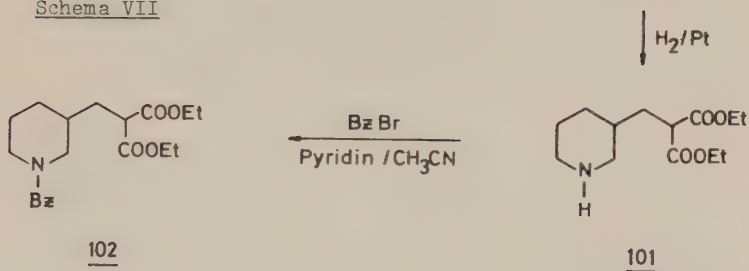


Schema VI

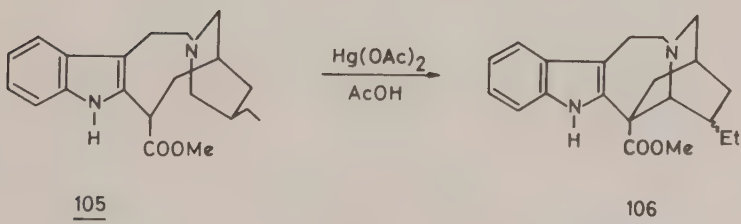
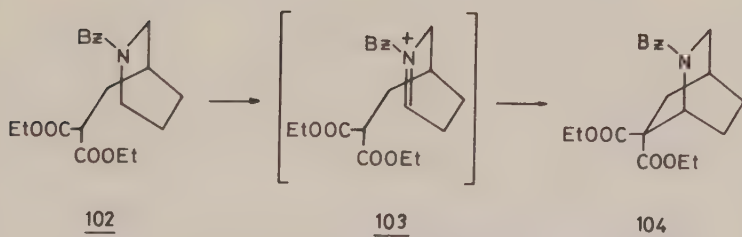




Schema VII



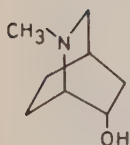
III



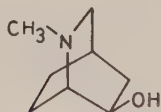
durch anschliessende Benzylierung in Acetonitril/Pyridin zum tertiären Amin 102 umgesetzt wurde.

Die Cyclisierung dieser Verbindung mit Quecksilber-II-acetat in Essigsäure [29] [31] über die Immoniumverbindung 103 zum Isochinolidinderivat 104 analog den Versuchen von Kutney und Mitarbeitern [30] gelang nicht. Diese Autoren führten Carbomethoxydihydrocleavamin 105 auf diese Weise in die epimeren Iboga-Alkaloide 106 über.

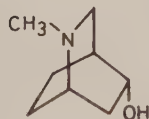
2.2. 2-Methyl- 5- und 6-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan  
107 - 110



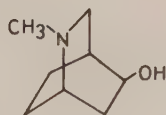
107



108



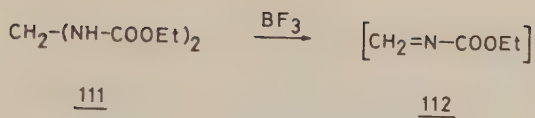
109



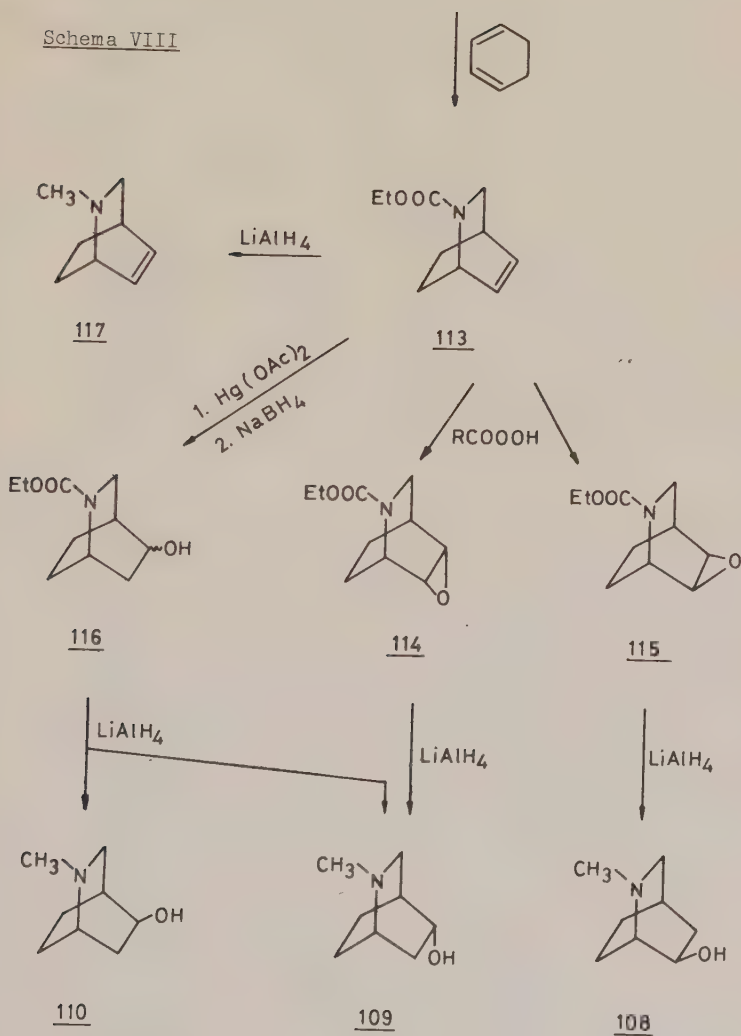
110

Für die geplanten Untersuchungen war die Herstellung der Aminoalkohole 107, 108, 109 und 110 erforderlich, von welchen erst 108 und 109 bekannt [32], die Konfigurationen der Hydroxygruppe jedoch nicht eindeutig bewiesen waren.

Nach Cava und Wilkens [33] wurde Cyclohexadien mit dem aus Methylenbisurethan 111 und  $\text{BF}_3$  gebildete Dienophil Methylenurethan 112 in einer Diels-Alder-Reaktion in das



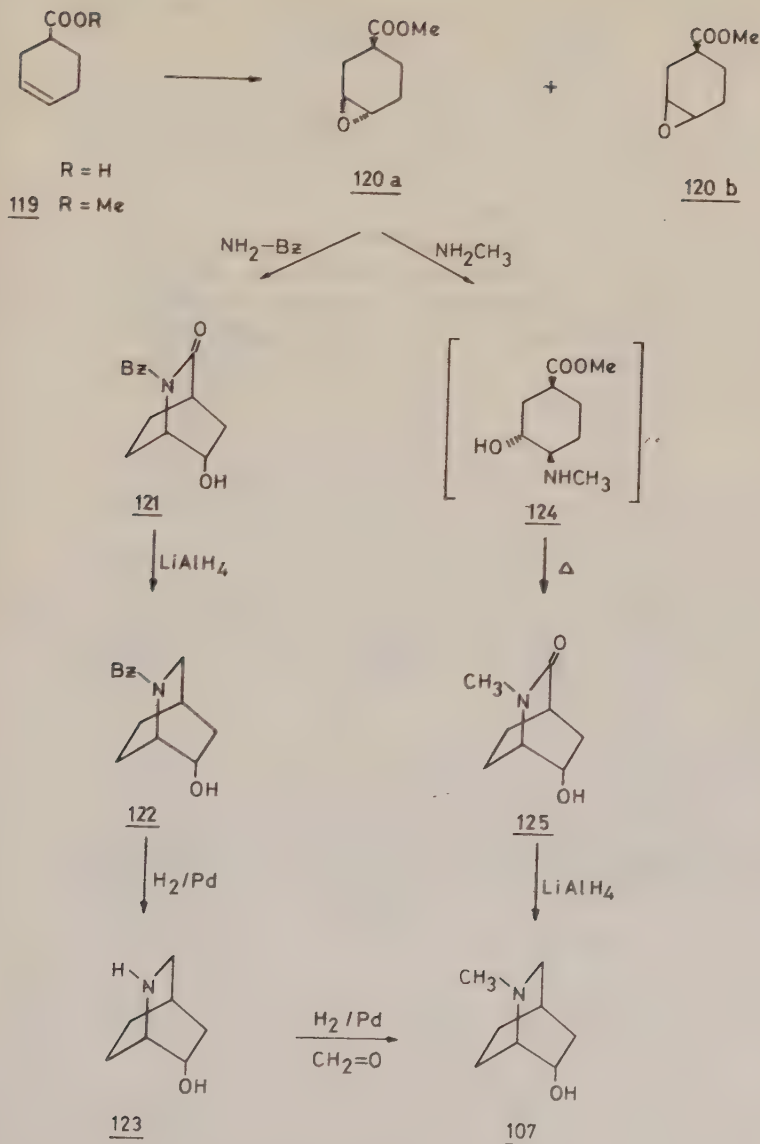
Schema VIII



Isochinucliden 113 überführt (Schema VIII). Umsatz mit m-Chlorperbenzoesäure lieferte das bekannte Gemisch [33] der beiden Epoxyde 114 und 115, welche chromatographisch oder durch fraktionierte Destillation an einer Drehbandkolonne aufgetrennt wurden. Andererseits wurde das Isochinucliden 113 nach Krow und Rodebaugh [34] mit Quecksilber-II-acetat und anschliessend mit Natriumborhydrid behandelt (Oxymercurierung). Dabei wurde regioselektiv ein Gemisch der beiden epimeren 5-ständigen Alkohole 116 erhalten. Bei den geplanten Solvolysen war mit dem Auftreten des bekannten [33] Olefins 117 zu rechnen, weshalb 113 mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert wurde. Nach De Graw und Kennedy [32] wurden die beiden Epoxyde 114 und 115 einzeln mit  $\text{LiAlH}_4$  selektiv zu 2-Methyl-5-endo- bzw. 6-exo-hydroxyisochinuclidin 109 und 108 reduziert (in [32] wird die Reduktion des Epoxydgemisches beschrieben). Ebenfalls mit  $\text{LiAlH}_4$  wurden aus dem Gemisch der epimeren, 5-ständigen Alkohole 116 die Aminoalkohole 109 und 110 erhalten und durch fraktionierte Destillation an einer Drehbandkolonne aufgetrennt (Schema VIII).

Aus Schema IX ist die Synthese von 2-Methyl-6-endo-hydroxyisochinuclidin 107 ersichtlich. Die käufliche 3-Cyclohexen-1-carbonsäure wurde mit Diazomethan oder nach Fischer zu 119 verestert und anschliessend nach der Vorschrift von Huffman [15] mit m-Chlorperbenzoesäure in Chloroform in die isomeren Epoxide 120a und 120b überführt. Das gaschromatographisch ermittelte cis/trans-Isomerenverhältnis betrug 2 : 5 und änderte sich nicht wesentlich bei Verwendung von Aether oder Methylenchlorid als Lösungsmittel [35]. Umsatz des Isomerengemisches mit N-Benzylamin [15] resp. mit N-Methylamin führte zu den 6-endo-Alkoholen 121 und 125. Reduktion von 121 mit  $\text{LiAlH}_4$  zu 122, anschliessende Hydrie-

Schema IX

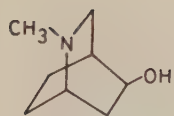


rung über Palladium-Kohle zu 123 und reduktive N-Methylierung mit Formaldehyd führte mit guten Ausbeuten zu 2-Methyl-6-endo-hydroxy-isochinuclidin 107, welches auch durch direkte Reduktion von 125 mit  $\text{LiAlH}_4$  erhalten wurde.

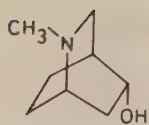
Die Zuordnung der Stellung der Hydroxygruppe war beim Vorliegen aller vier 5- bzw. 6-Hydroxy-N-methyl-isochinuclidine 107 - 110 relativ einfach. Oxidation mit Chrom-Schwefelsäure in Aceton lieferte die beiden bekannten [32] [33] 5- und 6-Isochinuclidone 126 und 127. Da die Struktur des 6-endo-Alkohols 107 durch die Synthese (Cyclisierung des Aminoesters 124, Schema IX) eindeutig feststeht, muss dem Aminoalkohol 108 die 6-exo Konfiguration zugeordnet werden. Somit ist das Epoxid 115 (Schema VIII) exo-ständig (trans-Oeffnung). Der aus dem endo-Epoxid 114 erhaltene Alkohol 109 ist endo-ständig und ergab nach der Oxidation das 5-Keton 126.

2-Methylisochinuclidon (-5) 126 wurde zusätzlich auf unabhängigem Weg nach Page und Pinder [36] synthetisiert. Dabei wurde N-Methyl-2-methoxy-benzylamin 128 nach Birch mit Lithium in flüssigem Ammoniak zu 129 reduziert. Hydrolyse, Isomerisierung mit HCl zum ungesättigten Keton 130 und anschließende Cyclisation (1,4-Addition) führte zum 5-Keton 126, welches durch fraktionierte Kristallisation des Pikrates mühsam von nicht cyclisierten, ungesättigten Aminoketonen abgetrennt wurde.

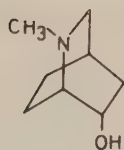
Ein zusätzlicher Beweis für die Struktur der vier Aminoalkohole konnte IR.-spektroskopisch erbracht werden. Die exo-Alkohole 108 und 110 zeigen auch bei hoher Verdünnung keine Absorption im Bereich der freien OH-Bindung um  $3600\text{ cm}^{-1}$ , während die endo-Alkohole 107 und 109 hier stark absorbieren.



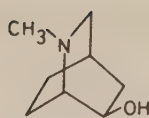
110



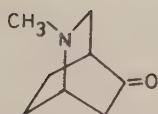
109



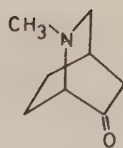
107



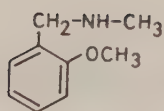
108



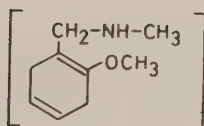
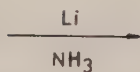
126



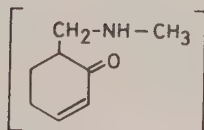
127



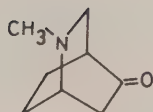
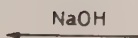
128



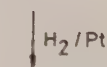
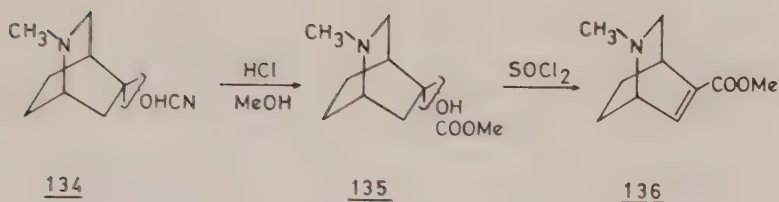
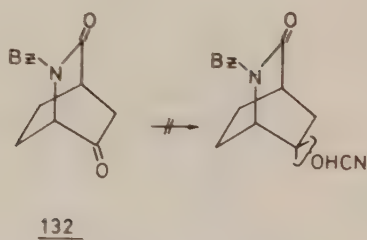
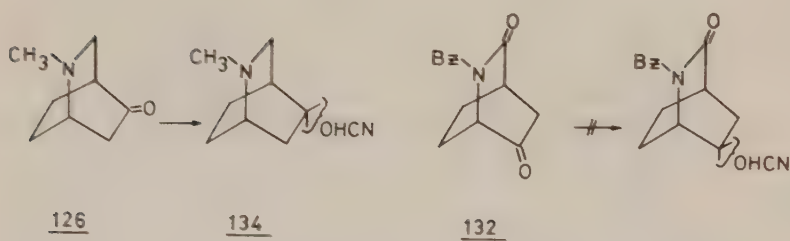
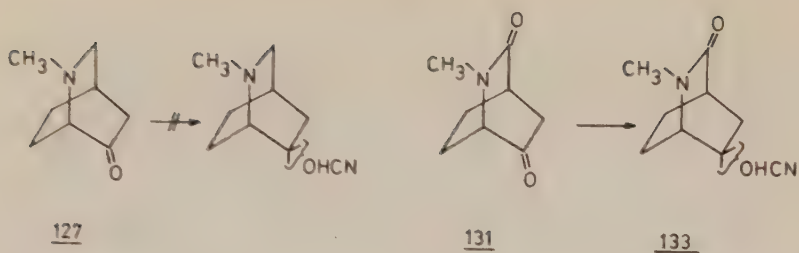
129



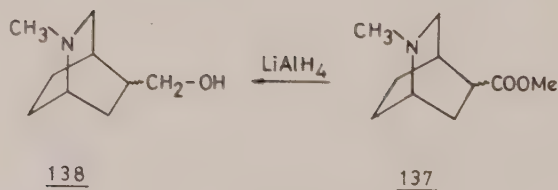
130



126



Schema X



### 2.3. 2-Methyl-5-hydroxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 138

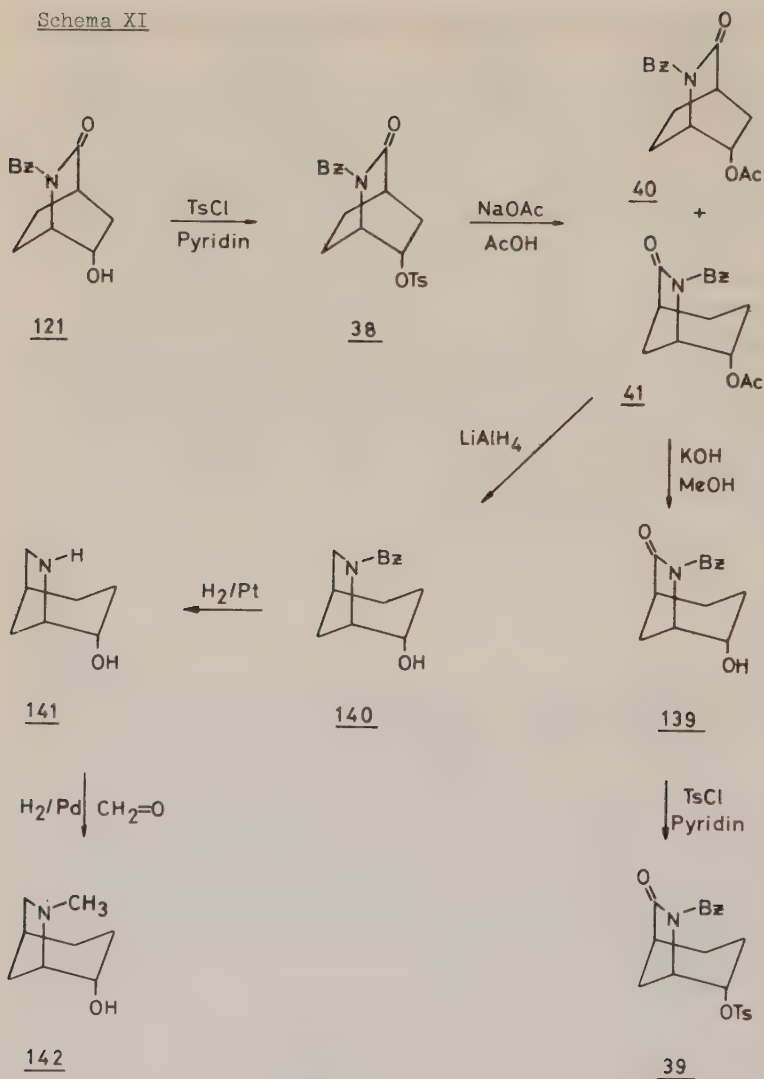
Die Isochinuclidone 126, 127, 131 und 132 waren im Zusammenhang mit den Synthesen der 5- und 6-Hydroxymethylisochinuclidine interessant. Während die Addition von HCN im Falle von 126 und 131 zu den entsprechenden Cyanhydrinen 134 und 133 erfolgte, gelang es nicht, die Ketone 127 und 132 mit HCN umzusetzen (Schema X). Nach dünnschichtchromatographischer Analyse wurden die Cyanhydrine wohl in kleinen Mengen gebildet, doch eine Isolierung gelang nicht.

5-Hydroxy-5-cyanoisochinuclidin 134 wurde mit Salzsäure in Methanol in den  $\alpha$ -Hydroxyester 135 überführt. Die Elimination von Wasser mit Thionylchlorid ergab den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester 136, der über  $\text{PtO}_2$  zu den epimeren Estern 137 hydriert wurde. Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  führte zu den 5-exo- und endo-Hydroxymethylisochinuclidinen 138, welche wertvolle Referenzsubstanzen darstellen.

### 2.4. 2-Azabicyclo[3.2.1]octan-Reihe

Die Arbeiten von Huffman [15] schienen den einfachsten Zugang in die 2-Azabicyclo[3.2.1]octan-Reihe zu erschliessen (Schema XI). 2-Benzyl-6-endo-hydroxyisochinuclidon(-3) 131 wurde mit Tosylchlorid in Pyridin verestert und das Tosylat 38 in Eisessig unter Zusatz von Natriumacetat solvolysiert. Das gaschromatographisch ermittelte Isomerenverhältnis von 40 zu 41 betrug 2 zu 3.

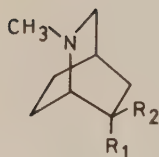
Schema XI



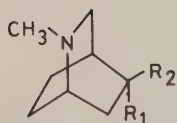
Das [3.2.1]-Acetat 41 wurde chromatographisch abgetrennt, mit KOH in Methanol zu 139 verseift und wie beschrieben [15] mit Tosylchlorid in Pyridin zum Tosylat 39 umgesetzt. Um den nicht beschriebenen Aminoalkohol 142 zu erhalten, wurde das Acetat 41 mit  $\text{LiAlH}_4$  zum N-Benzylaminoalkohol 140 reduziert, und via 141 in den N-Methylaminoalkohol 142 überführt.

## 2.5. p-Toluolsulfonsäureester der Aminoalkohole

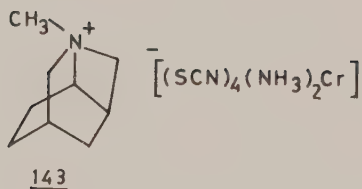
Der endo-Aminoalkohol 47a wurde mit Tosylchlorid/Pyridin in das entsprechende Tosylat 21 überführt und als Salz der p-Toluolsulfosäure gefasst. Im Gegensatz dazu bereitete die analoge Tosylierung des exo-Aminoalkohols 47b Schwierigkeiten. Das gewünschte Tosylat 24 konnte nur in Spuren (3 %) als Salz der p-Toluolsulfonsäure rein gefasst werden. Hauptprodukt war das aus dem Tosylat 24 rasch gebildete Azetidiniumsalz 143, das als Reineckat isoliert wurde. Wurde der Alkohol 47b erst mit Kalium oder mit Natriumhydrid zum entsprechenden Alkoholat umgesetzt und anschliessend mit Tosylchlorid behandelt, konnte ebenfalls nur das Azetidiniumsalz 143 nachgewiesen werden. Das 5-endo-Tosylat 29 wurde durch Reaktion des Kaliumsalzes des Alkohols 109 in Toluol/Aether mit Tosylchlorid gewonnen. Der 6-exo-Alkohol 108 wurde mit überschüssigem Natriumhydrid in siedendem Toluol in das Natriumsalz umgewandelt, das bei der Reaktion mit Tosylchlorid den p-Toluolsulfonsäureester 144 lieferte. Das 5-exo-Tosylat 30 wurde auf übliche Weise mit Tosylchlorid in Pyridin aus dem entsprechenden Alkohol 110 hergestellt.



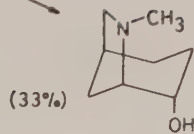
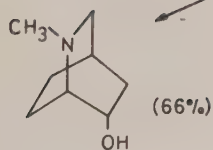
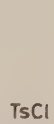
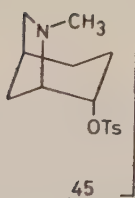
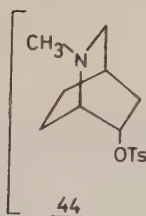
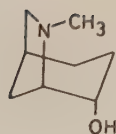
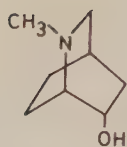
|            |                               |                               |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <u>47a</u> | $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$  | $R_2 = \text{H}$              |
| <u>21</u>  | $R_1 = \text{CH}_2\text{OTs}$ | $R_2 = \text{H}$              |
| <u>47b</u> | $R_1 = \text{H}$              | $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$  |
| <u>24</u>  | $R_1 = \text{H}$              | $R_2 = \text{CH}_2\text{OTs}$ |
| <u>107</u> | $R_1 = \text{OH}$             | $R_2 = \text{H}$              |
| <u>44</u>  | $R_1 = \text{OTs}$            | $R_2 = \text{H}$              |
| <u>108</u> | $R_1 = \text{H}$              | $R_2 = \text{OH}$             |
| <u>144</u> | $R_1 = \text{H}$              | $R_2 = \text{OTs}$            |



|            |                    |                    |
|------------|--------------------|--------------------|
| <u>110</u> | $R_1 = \text{H}$   | $R_2 = \text{OH}$  |
| <u>30</u>  | $R_1 = \text{H}$   | $R_2 = \text{OTs}$ |
| <u>109</u> | $R_1 = \text{OH}$  | $R_2 = \text{H}$   |
| <u>29</u>  | $R_1 = \text{OTs}$ | $R_2 = \text{H}$   |



Schema XII

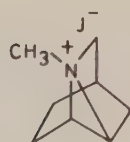
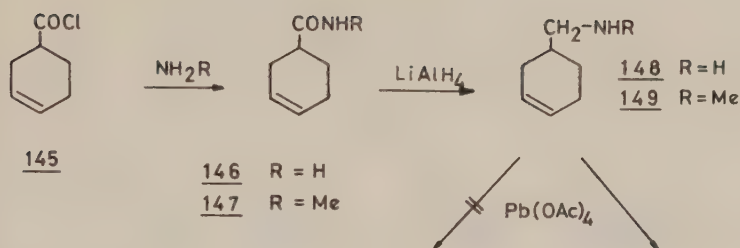


Die Aminoalkohole 107 und 142 konnten mit den eben beschriebenen Methoden nicht in die entsprechenden Tosylate 44 und 45 überführt werden. Nach dünnschichtchromatographischer Analyse bestanden die Reaktionsgemische in allen Fällen aus einer salzartigen Aminoverbindung. Wurden die Reaktionsgemische mit Natronlauge erwärmt, so konnten die Aminoalkohole 107 und 142 identifiziert werden. Das gaschromatographisch ermittelte Isomerenverhältnis von 107 zu 142 betrug 2 : 1, gleichgültig welcher der Aminoalkohole zur Tosylierung eingesetzt wurde (Schema XII).

#### 2.6. 2-Methyl-2-azaniatricyclo[2.2.2.0<sup>2,6</sup>]octan-Iodid 46

Umsatz des in der Literatur nicht beschriebenen Säurechlorids 145 (hergestellt aus der entsprechenden Carbonsäure mit Thionylchlorid) mit Ammoniak resp. mit N-Methylamin führte zu den Amiden 146 und 147, welche mit  $\text{LiAlH}_4$  zu den ungesättigten Aminoolefinen 148 und 149 reduziert wurden (das primäre Amin 148 ist in einem japanischen Patent [37] ohne weitere Angaben erwähnt). 148 geht nach Nagata [37] mit Bleitetraacetat in das verbrückte Aziridin 150 über (Schema XIII). Anschliessende Quaternisierung mit Methyljodid führte zum Aziridiniumsalz 46, welches ohne Isolierung direkt mit Natronlauge erwärmt wurde. Die gaschromatographische Analyse des Reaktionsgemisches ergab die Anwesenheit der Aminoalkohole 107 und 142 im Verhältnis von 9 zu 5. Der Versuch, das Aziridiniumsalz 46 direkt aus dem N-Methylamin 149 durch Cyclisierung mit Bleitetraacetat zu erhalten, scheiterte.

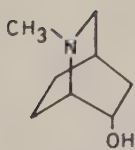
Schema XIII



46

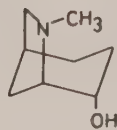


150



107

(65%)

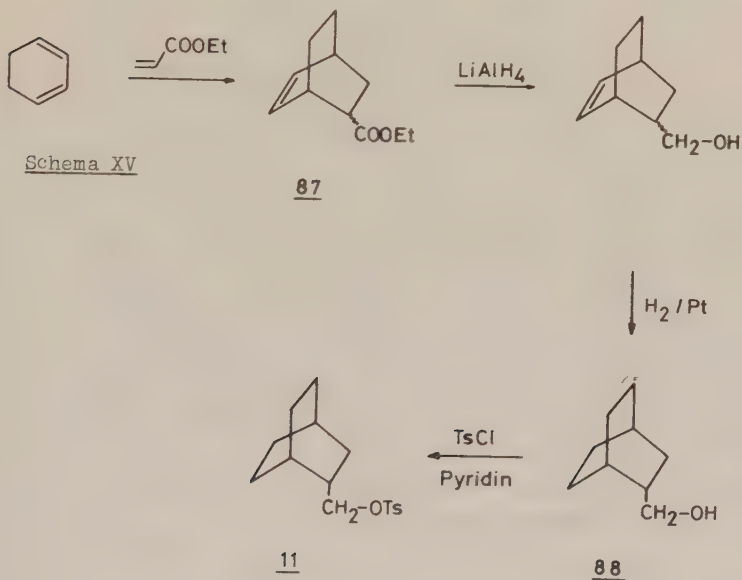


142

(35%)



2-Tosyloxymethylbicyclo[2.2.2]octan 11 war ebenfalls bekannt und wurde nach der Vorschrift von Dressler [38] synthetisiert (Schema XV).



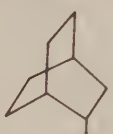
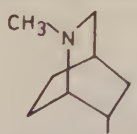
### 3. Resultate

#### 3.1. Kinetische Messungen

Die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten (RGK) der Solvolyse der Aminotosylate 3a, 3b, 21, 29, 30 und 144, der Amidotosylate 38, 39 und 153 sowie der homomorphen Verbindungen 11, 33 und 34 wurden in 80 Vol. % Aethanol in Gegenwart von 3 Äquivalenten Triäthylamin auf konduktometrischem Wege bestimmt [39]. Durch Variation der Basenkonzentration wurde nachgewiesen, dass die beobachteten Leitfähigkeitsänderungen dem allgemeinen Zeitgesetz 1. Ordnung  $d(\text{Edukt})/dt = k(\text{Edukt})$  gehorchen. Die RGK wurden bei drei (in einem Falle bei vier) Temperaturen gemessen. Die Aktivierungsenergie, der Stossfaktor und die Aktivierungsentropie wurden wie üblich [40] berechnet. Die Auswertung der Leitfähigkeit/Zeit-Kurve von 0,5 bis 3,0 Halbwertszeiten der Solvolyse erfolgte mit einem Computer nach der Methode der kleinsten Quadrate [40].

Die RGK-Werte und die Aktivierungsparameter sind in den Tabellen 2 bis 5 zusammengestellt.

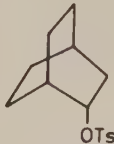
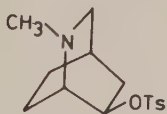
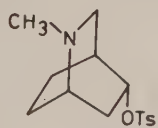
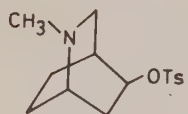
Tabelle 2 RG-Konstanten erster Ordnung in 80 Vol. % Aethanol

| Verbindung                                                                                                                | °C                                              | RGK ( $s^{-1}$ )                                                                                                                                                                                      | $k/k_h$ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|  <p><u>11</u><br/>CH<sub>2</sub>-OTs</p> | <p>90,3<br/>100,2<br/>110,2<br/>80,0</p>        | <p><math>2,22 \cdot 10^{-5}</math><br/><math>7,27 \cdot 10^{-5}</math><br/><math>2,24 \cdot 10^{-4}</math><br/><math>6,07 \cdot 10^{-6}</math> a)</p>                                                 | 1       |
|  <p><u>21</u><br/>CH<sub>2</sub>-OTs</p>  | <p>69,8<br/>79,8<br/>87,1<br/>80,0</p>          | <p><math>2,15 \cdot 10^{-5}</math><br/><math>7,14 \cdot 10^{-5}</math><br/><math>1,86 \cdot 10^{-4}</math><br/><math>7,68 \cdot 10^{-5}</math> a)</p>                                                 | 12,7    |
| Voacanginol-<br>tosylat <u>3a</u>                                                                                         | <p>50,0<br/>60,0<br/>70,0<br/>80,0</p>          | <p><math>3,62 \cdot 10^{-4}</math> b)<br/><math>1,22 \cdot 10^{-3}</math> b)<br/><math>3,53 \cdot 10^{-3}</math> b)<br/><math>1,02 \cdot 10^{-2}</math> a)</p>                                        | 1680    |
| Conopharyngol-<br>tosylat <u>3b</u>                                                                                       | <p>30,0<br/>40,0<br/>50,0<br/>60,0<br/>80,0</p> | <p><math>1,93 \cdot 10^{-4}</math> b)<br/><math>5,98 \cdot 10^{-4}</math> b)<br/><math>1,80 \cdot 10^{-3}</math> b)<br/><math>4,83 \cdot 10^{-3}</math> b)<br/><math>3,08 \cdot 10^{-2}</math> a)</p> | 5070    |

a) extrapoliert

b) von A. Weiss gemessen [6]

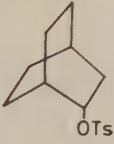
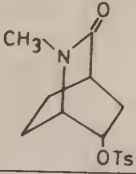
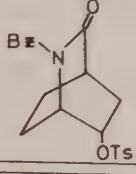
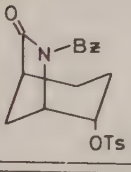
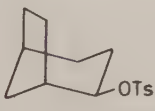
Tabelle 3 RG-Konstanten erster Ordnung in 80 Vol.% Aethanol

| Verbindung                                                                                                                                                   | °C                           | RGK ( $s^{-1}$ )                                                                                        | $k/k_h$ | $k_{rel}$ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| <br><chem>C1=CC2(C1)C(C2)C3C(C1)C(C3)C4C2(C4)C(C3)C4</chem><br><u>33</u>    | 63,6<br>68,3<br>73,8<br>80,0 | $1,91 \cdot 10^{-3} **$<br>$2,84 \cdot 10^{-3} **$<br>$4,44 \cdot 10^{-3} **$<br>$7,24 \cdot 10^{-3} *$ | 1       | 11,4      |
| <br><chem>CC1(C)C2(C1)C(C2)C3C(C1)C(C3)C4C2(C4)C(C3)C4</chem><br><u>144</u> | 61,6<br>69,8<br>79,8<br>80,0 | $8,71 \cdot 10^{-4}$<br>$2,14 \cdot 10^{-3}$<br>$5,49 \cdot 10^{-3}$<br>$5,68 \cdot 10^{-3} *$          | 0,79    | 9         |
| <br><chem>CC1(C)C2(C1)C(C2)C3C(C1)C(C3)C4C2(C4)C(C3)C4</chem><br><u>29</u>  | 59,9<br>69,8<br>79,8<br>80,0 | $8,49 \cdot 10^{-5}$<br>$2,77 \cdot 10^{-4}$<br>$7,71 \cdot 10^{-4}$<br>$8,02 \cdot 10^{-4} *$          | 0,11    | 1,25      |
| <br><chem>CC1(C)C2(C1)C(C2)C3C(C1)C(C3)C4C2(C4)C(C3)C4</chem><br><u>30</u>  | 61,6<br>69,8<br>79,8<br>80,0 | $8,12 \cdot 10^{-5}$<br>$2,01 \cdot 10^{-4}$<br>$6,31 \cdot 10^{-4}$<br>$6,35 \cdot 10^{-4} *$          | 0,088   | 1         |

\*) extrapoliert

\*\*) von W. Kunz gemessen [5]

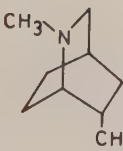
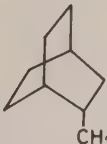
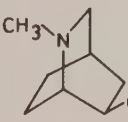
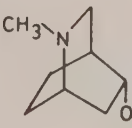
Tabelle 4 RG-Konstanten erster Ordnung in 80 Vol.-% Äthanol

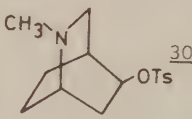
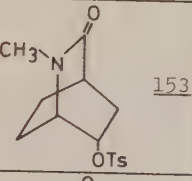
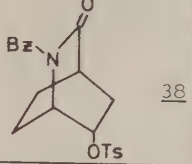
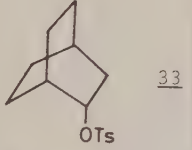
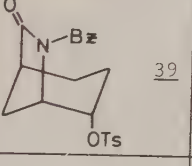
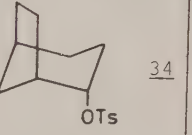
| Verbindung                                                                                                                                                               | °C                           | RGK ( $s^{-1}$ )                                                                                        | $k/k_h$ | $k_{rel}$ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| <br><chem>C1=CC2(C1)CCC(C2)OS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem><br><u>33</u>                    | 63,6<br>68,3<br>73,8<br>80,0 | $1,91 \cdot 10^{-3} **$<br>$2,84 \cdot 10^{-3} **$<br>$4,44 \cdot 10^{-3} **$<br>$7,24 \cdot 10^{-3} *$ | 1       | 59        |
| <br><chem>CC(=O)N1C2=CC(C1)CCC(C2)OS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem><br><u>153</u>             | 69,8<br>79,7<br>90,0<br>80,0 | $1,10 \cdot 10^{-4}$<br>$3,37 \cdot 10^{-4}$<br>$9,73 \cdot 10^{-4}$<br>$3,44 \cdot 10^{-4} *$          | 0,048   | 2,8       |
| <br><chem>O=C(N1C2=CC(C1)CCC(C2)OS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3)C(=O)c4ccccc4</chem><br><u>38</u>  | 69,8<br>79,7<br>90,0<br>80,0 | $3,60 \cdot 10^{-5}$<br>$1,17 \cdot 10^{-4}$<br>$3,77 \cdot 10^{-4}$<br>$1,22 \cdot 10^{-4} *$          | 0,017   | 1         |
| <br><chem>C1=CC2(C1)CCC(C2)OS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem><br><u>34</u>                    | 43,0<br>58,5<br>68,3<br>80,0 | $1,44 \cdot 10^{-4} **$<br>$8,40 \cdot 10^{-4} **$<br>$2,38 \cdot 10^{-3} **$<br>$7,58 \cdot 10^{-3} *$ | 1       | 79        |
| <br><chem>O=C(N1C2=CC(C1)CCC(C2)OS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3)C(=O)c4ccccc4</chem><br><u>32</u> | 61,5<br>71,4<br>79,8<br>80,0 | $9,85 \cdot 10^{-6}$<br>$3,32 \cdot 10^{-5}$<br>$9,59 \cdot 10^{-5}$<br>$9,65 \cdot 10^{-5} *$          | 0,013   | 1         |
| <br><chem>C1=CC2(C1)CCC(C2)OS(=O)(=O)c3ccc(C)cc3</chem><br>                            | 44,8<br>54,8<br>64,8<br>80,0 | $1,18 \cdot 10^{-5} **$<br>$3,98 \cdot 10^{-5} **$<br>$1,26 \cdot 10^{-4} **$<br>$6,36 \cdot 10^{-4} *$ |         |           |

\*) extrapoliert

\*\*) von W. Kunz gemessen [5]

Tabelle 5 Aktivierungsparameter der Solvolysen in 80 Vol. %  
Äthanol bei 80,0 °C

| Verbindung                                                                                                           | $E^\ddagger$<br>kcal/Mol | $S^\ddagger$<br>cal/Molgrad | $H^\ddagger$<br>kcal/Mol | $G^\ddagger$<br>kcal/Mol |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Voacanginol-<br>tosylat <u>3a</u>                                                                                    | 25,1                     | 1,1                         | 24,4                     | 24,0                     |
| Conopharyngol-<br>tosylat <u>3b</u>                                                                                  | 21,6                     | -6,7                        | 20,9                     | 23,2                     |
|  <u>21</u><br>CH <sub>2</sub> -OTs  | 30,4                     | 6,5                         | 29,7                     | 27,4                     |
|  <u>11</u><br>CH <sub>2</sub> -OTs | 32,2                     | 6,3                         | 31,4                     | 29,2                     |
|  <u>144</u><br>OTs                | 23,7                     | -3,9                        | 23,0                     | 24,4                     |
|  <u>29</u><br>OTs                 | 25,9                     | -1,6                        | 25,2                     | 25,8                     |

| Verbindung                                                                               | $E^\ddagger$<br>kcal/Mol | $S^\ddagger$<br>cal/Molgrad | $H^\ddagger$<br>kcal/Mol | $G^\ddagger$<br>kcal/Mol |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <br>30   | 26,5                     | -0,5                        | 25,8                     | 25,9                     |
| <br>153  | 26,7                     | -1,2                        | 26,0                     | 26,4                     |
| <br>38   | 28,8                     | 2,7                         | 28,1                     | 27,1                     |
| <br>33   | 19,2                     | -16,3                       | 18,5                     | 24,2                     |
| <br>39 | 29,1                     | 3,3                         | 28,4                     | 27,3                     |
| <br>34 | 23,8                     | -3,2                        | 23,1                     | 24,2                     |
| <br>   | 25,3                     | -3,9                        | 24,6                     | 25,9                     |

### 3.2. Präparative Solvolysen

Bei der Ermittlung der Solvolysenprodukte der Aminotosylate 21, 24, 29, 30 und 144 (die Amidotosylate 38, 39 und 153 wurden nicht untersucht) wurde grundsätzlich versucht, gleiche Bedingungen wie bei den kinetischen Messungen einzuhalten. Jede der eingesetzten Modellverbindungen wurde in  $5 \cdot 10^{-3}$  bis  $10^{-2}$  molarer Lösung in 80 Vol. % Aethanol in Gegenwart von 3 bis 5 Äquivalenten Triäthylamin resp. von 3 Äquivalenten NaOH während mindestens 10 Halbwertszeiten reagieren gelassen. Die Reaktionsgemische wurden entweder direkt oder nach der Aufarbeitung durch Gaschromatographie analysiert und durch Vergleich mit authentischen Proben identifiziert. Die Bestimmung der Ringschlussprodukte erfolgte gravimetrisch durch Ueberführung in die entsprechenden unlöslichen Reineckate in alkalischem Milieu. Im Falle von 2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 21, wo mit Fragmentierungsprodukten zu rechnen war, wurde Kaliumcyanid zugesetzt.

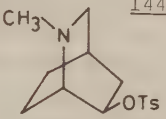
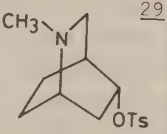
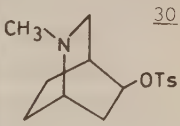
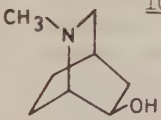
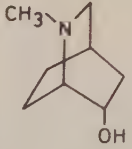
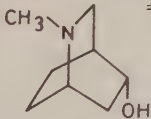
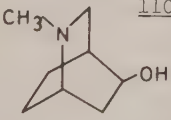
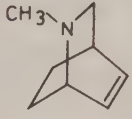
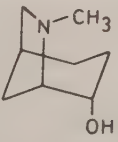
Bei der Reaktion von 2-Methyl-6-exo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 24 wurden keine gaschromatographisch nachweisbaren Produkte erhalten. Aus einer alkalisch gestellten, wässrigen Lösung konnte das Azetidiniumion 143 als Reineckat in 97 bis 98 % Ausbeute gefällt werden.

Bei der Solvolyse von 2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 21 in 80 Vol. % Aethanol, welchem 12 resp. 14 Äquivalente KCN zugesetzt waren, wurde als einziges Produkt das  $\alpha$ -Cyanamin 155 in 96 resp. 98 % Ausbeute erhalten. Dieses entsteht aus dem intermediär gebildeten Immoniumsalz 154 durch Addition von Cyanidionen.



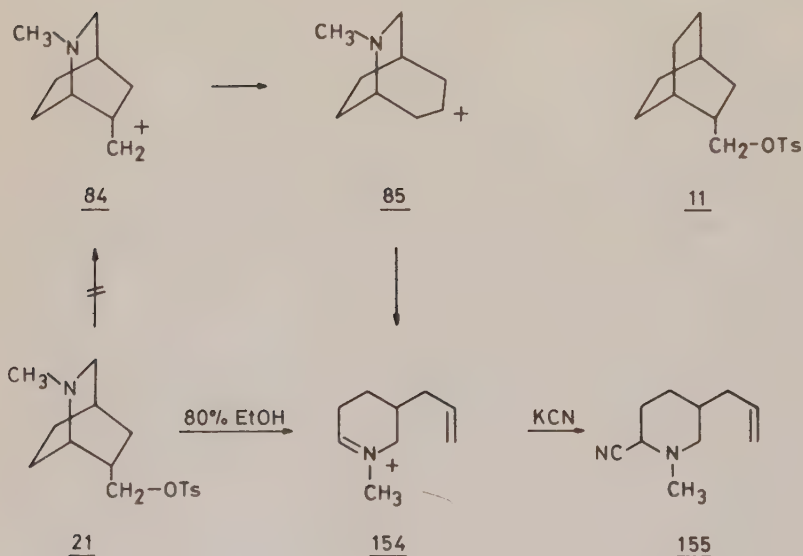
Die Produkte der Reaktionen von 29, 30 und 144 in 80 Vol. % Aethanol in Gegenwart von 3 Äquivalenten NaOH sind in der Tabelle 6 zusammengefasst. Die angegebenen Prozentzahlen sind nicht absolut verlässlich, da die Hälfte der Produkte nicht identifiziert worden sind, also für eine gaschromatographische Eichung nicht zur Verfügung standen. Auch muss berücksichtigt werden, dass die hier vorliegenden Aminoalkohole sehr gut wasserlöslich, d.h. auch nach kontinuierlicher Extraktion mit Äther nicht quantitativ zu extrahieren sind. Aus diesem Grund sind die ermittelten Werte für das Olefin 117 sicher zu hoch.

Tabelle 6 Solvolyseprodukte der Tosylate 29, 30 und 144  
in 80 Vol. % Aethanol mit NaOH-Zusatz bei 80°.

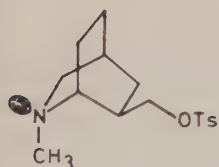
| Verbindung                                                                                       | <u>144</u><br> | <u>29</u><br> | <u>30</u><br> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>108</u><br>   | 14 %                                                                                            | -                                                                                              | -                                                                                              |
| <u>107</u><br>   | 12 %                                                                                            | -                                                                                              | -                                                                                              |
| <u>109</u><br>   | -                                                                                               | 11 %                                                                                           | 28 %                                                                                           |
| <u>110</u><br>  | -                                                                                               | 21 %                                                                                           | 13 %                                                                                           |
| <u>117</u><br> | 12 %                                                                                            | 17 %                                                                                           | 14 %                                                                                           |
| <u>142</u><br> | 18 %                                                                                            | -                                                                                              | -                                                                                              |

#### 4. Diskussion

Wie erwartet reagiert 2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 21 in 80 Vol. % Aethanol ausschliesslich zum Immoniumsalz 154, welches mit Cyanidionen in 98 % Ausbeute als  $\alpha$ -Cyanamin 155 abgefangen wurde. Es reagiert 12,7 mal rascher als das zum Vergleich herangezogene homomorphe 2-Tosyloxymethylbicyclo[2.2.2]octan 11. Eine Beteiligung des Stickstoffatoms im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ist damit erwiesen. Wird ein mittlerer induktiver Faktor  $i$  von 5 angenommen, so beträgt der frangomere Effekt  $f$  ca. 60. Somit verläuft die Fragmentierung von 21 nach dem konzertierten Mechanismus.



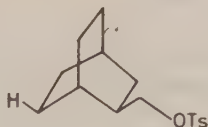
Eine Alternative zur konzertierten Fragmentierung von 21 wäre dessen Umlagerung zum sekundären  $\gamma$ -Aminocarbeniumion 85 und anschliessende Fragmentierung zum Immoniumsalz 154. Die der Fragmentierung vorgelagerte Wagner-Meerwein-Umlagerung müsste jedoch stark beschleunigt sein, denn die Bildung der Aminocarbeniumionen 84 und 85 in einem ersten Schritt wäre, wie in der Einleitung gezeigt wurde, durch den induktiven Effekt des Stickstoffs gehemmt. Eine mögliche konzertierte Umlagerung-Fragmentierung ist jedoch auszuschliessen, denn diese wäre, wie die Wagner-Meerwein-Umlagerung des analog gebauten 2-endo-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-ens 86 ( $k/k_h = 0,51$  [38]) gegenüber der homomorphen Verbindung 11 nicht beschleunigt.



21



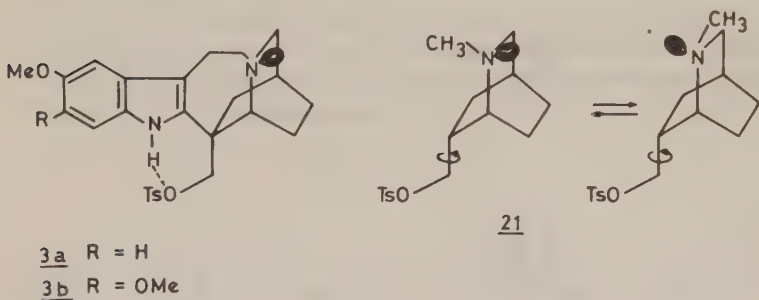
86



11

Voacanginoltosylat 3a und Conopharyngoltosylat 3b reagieren in 80 Vol. % Aethanol 1700 resp. 5000 mal rascher als die "homomorphe Verbindung" 11 und 130 resp. 400 mal rascher als 2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 21. Die zusätzliche Beschleunigung gegenüber dem Aminotosylat 21 muss dem Einfluss des Azepinoindol-Gerüsts auf die Fragmentierungsreaktion zugeschrieben werden. Während im Aminotosylat 21 die  $C_\alpha$ - $C_\beta$  Bindung frei drehbar ist, ist die Abgangsgruppe in den Iboga-Sulfonsäureestern 3a und 3b durch eine Wasserstoffbrücke mit dem Indolwasserstoff in eine für die Fragmentierung günstige

Lage fixiert. Zudem wird die Inversion des Isochinuclidin-Stickstoffatoms in den Alkaloiden 3a und 3b (im Gegensatz zum Tosylat 21) durch den Azepinring verunmöglicht. Damit ist das N-Elektronenpaar äusserst günstig orientiert. Durch diese beiden Effekte sind in Voacanginoltosylat 3a und Conopharyngoltosylat 3b die für eine konzertierte Fragmentierung massgebenden Elemente ideal antiperiplanar gerichtet.

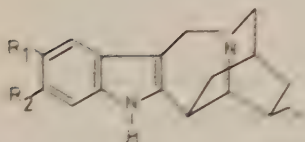


Es stellt sich die Frage, worauf die zusätzliche Beschleunigung von Conopharyngoltosylat 3b gegenüber Voacanginoltosylat 3a um den Faktor 3 zurückzuführen ist.

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist, hat die Einführung von Methoxygruppen im Indolgerüst keinen Einfluss auf die Quaternisierungsgeschwindigkeit (Methylierung mit überschüssigem Methyljodid; Reaktion pseudo-1. Ordnung) und einen relativ kleinen Einfluss auf die Basizität des Isochinuclidinstickstoffs. Das Azepinoindolgerüst beeinflusst somit weder die Nucleophilie noch die Basizität des Isochinuclidinstickstoffs.

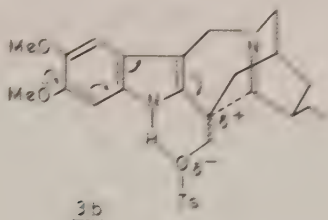
Tab. 1.9.1. 199.1.4.

Reaktion von  $CH_3I$  und  $CH_3O^-$ -Ionen



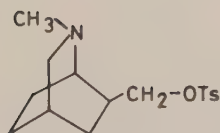
|                          | $k_1 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$ | $k_2$ |
|--------------------------|---------------------------------|-------|
| $R_1 = CH_3, R_2 = H$    | 0,10                            | 0,1   |
| $R_1 = CH_3, R_2 = H$    | 0,10                            | 0,1   |
| $R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$ | 0,10                            | 1,00  |
| $R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$ | ---                             | 1,00  |

Eine plausible Annahme wäre die, daß die bei der Fragmentierung im Übergangszustand auftretende partielle positive Ladung an  $C_8$  durch Konjugation mit dem Indolring stabilisiert wird. Eine zusätzliche Stabilisierung durch Ausbildung eines zweiten Mesomerpaares im Übergangszustand ist zwar auch eine plausible Konstruktionsart der Fragmentierungsreaktion von Conopharyngolitosylat 2b gegenüber Vocaragolitosylat 3a in befriedigender Weise.

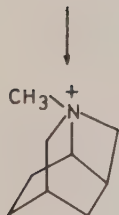


2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 21, Voacanginoltosylat 3a und Conopharyngoltosylat 3b sind unseres Wissens die bisher einzigen  $\gamma$ -Aminoalkoholderivate mit primärer nucleofuger Gruppe, die nach einem konzertierten Mechanismus fragmentieren.

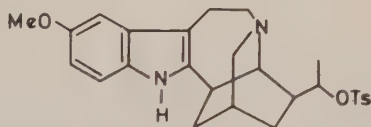
2-Methyl-6-exo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 24 konnte bei der Veresterung des entsprechenden Alkohols mit Tosylchlorid nur in Spuren (3 %) gefasst werden, weil das Tosylat wie Iboxygaintosylat 22 spontan unter Ringschluss zum Azetidiniumion 143 reagiert.



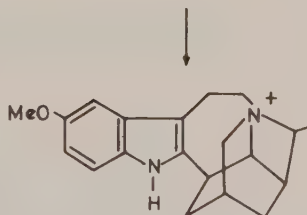
24



143

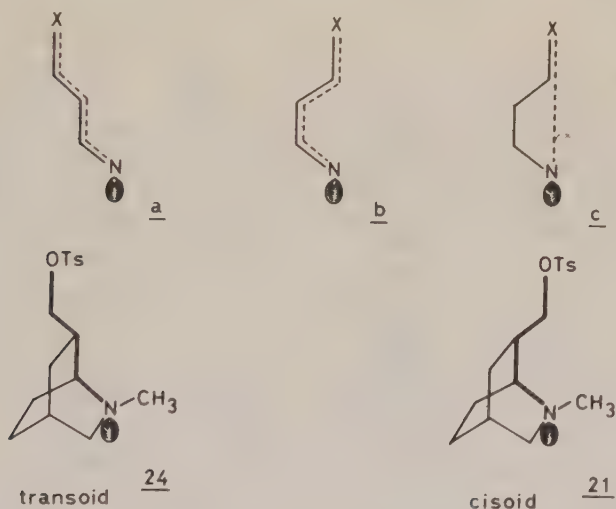


22



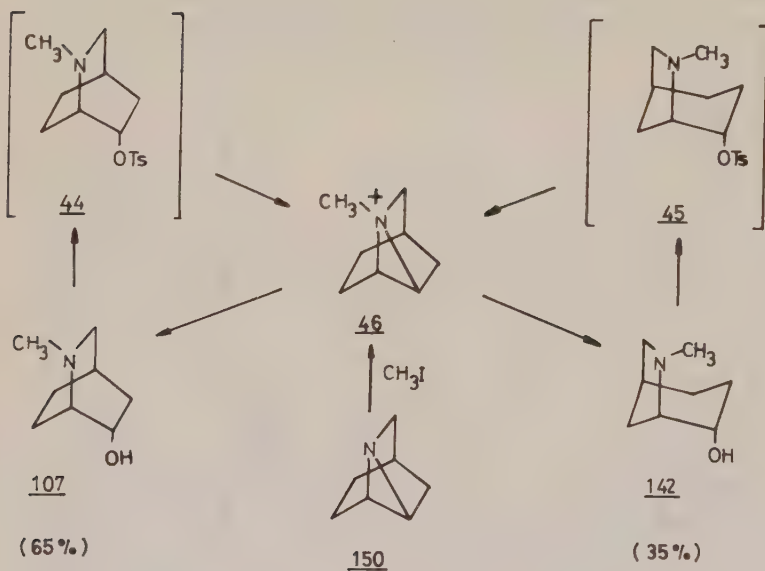
23

Berechnungen auf Grund der Molekular-Orbital-Theorie bestätigen [42], dass Wechselwirkungen, die zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs und der  $\gamma$ -ständigen nucleofugen Gruppe durch die Bindungen (through bond) (z.B. a und b) zur Geltung kommen, die Fragmentierung begünstigen. In der cisoiden Anordnung (c) können Wechselwirkungen auch durch den Raum (through space) erfolgen und die Ringschlussreaktion bevorzugen. Das cisoid angeordnete Tosylat 24 bildet quantitativ Ringschlussprodukt, das transoid angeordnete Tosylat 21 quantitativ Fragmentierungsprodukt.



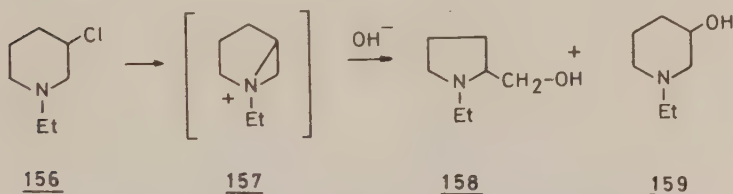
Die durch Tosylierung der Aminoalkohole 107 und 142 gebildeten 2-Methyl-6-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 44 und 2-Methyl-7-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 45 konnten nicht gefasst werden, weil sie spontan zum Aziridiniumsalz 46 cyclisieren. Hydrolyse liefert die

Ausgangsalkohole 107 und 142 im Verhältnis 2 zu 1. Wurde das Aziridiniums Salz 46 auf unabhängigem Wege [37] synthetisiert und anschliessend hydrolysiert, konnten die Alkohole 107 und 142 ebenfalls im Verhältnis von 2 zu 1 nachgewiesen werden.

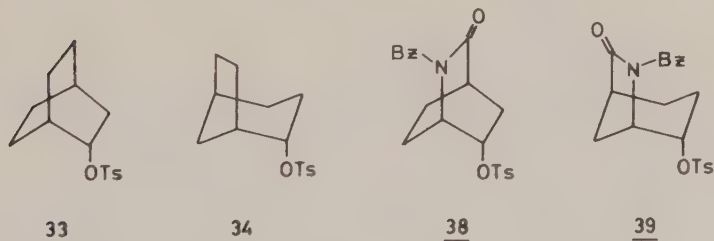


Eine analoge Reaktion ist in der Literatur [43] zu finden. 1-Aethyl-3-chloropiperidin 156 reagiert in 80 Vol. % Äthanol 20'000 mal rascher als Cyclohexylchlorid unter Bildung der isomeren Aminoalkohole 158 und 159. Als

Zwischenprodukt wurde das Aziridiniumion 157 nachgewiesen. Wenn das  $k/k_h$ -Verhältnis von  $2 \times 10^4$  auf die Reaktion der beiden Tosylate 44 und 45 übertragen werden darf, so ergäbe sich z.B. für 2-Methyl-6-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 44 eine Halbwertszeit von 0,8 Sekunden bei 23°. Die Isolierung der beiden Tosylate 44 und 45 dürfte daher kaum möglich sein.

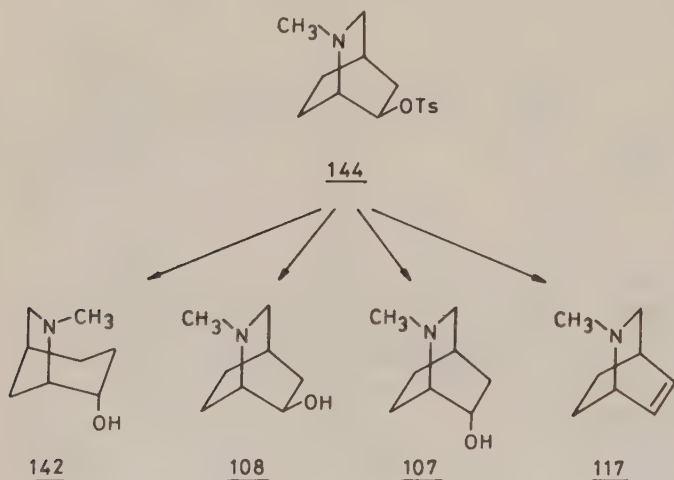


Die beiden Amidotosylate 38 und 39 (die dieselbe Umlagerung eingehen [15]) reagieren in 80 Vol. % Äthanol 60 bis 80 mal langsamer als ihre homomorphen Verbindungen 33 und 34, was auf Grund des geringen anchimeren Effektes der Amido-Gruppe zu erwarten war.



2-Methyl-6(-exo)-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 144 reagiert in 80 Vol. % Äthanol 1,5 mal langsamer als das homomorphe Tosylat 33, jedoch ca. 8 mal rascher als 2-Methyl-5-endo und 5-exo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]-

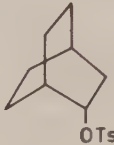
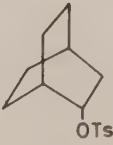
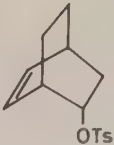
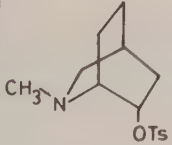
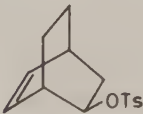
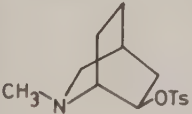
octan 29 und 30 (Tabelle 3). Als Reaktionsprodukte konnten gaschromatographisch die drei Aminoalkohole 107 (12 %), 108 (14 %) und 142 (18 %) sowie das Olefin 117 (12 %) identifiziert werden. (Drei weitere Peaks, die zusammen 44 % ausmachen, konnten nicht zugeordnet werden).



Auf Grund des induktiven Effektes der Aminogruppe sollte das 6-exo-Tosylat 144 (ein  $\beta$ -Aminotosylat) langsamer reagieren als die beiden 5-ständigen Tosylate 29 und 30 ( $\gamma$ -Aminotosylate), welche, wie später gezeigt werden soll, über ein  $\gamma$ -Aminocarbeniumion reagieren. Die Ionisation der  $\beta$ -ständigen Tosylatgruppe in 144 in 80 Vol. % Äthanol wird somit von der Aminogruppe unterstützt. Diese Unterstützung kann aus sterischen Gründen keine Nachbargruppenbeteiligung wie beim wesentlich rascher reagierenden 6-endo-Tosylat 44 sein, wie ein Vergleich mit den Reaktivitäten

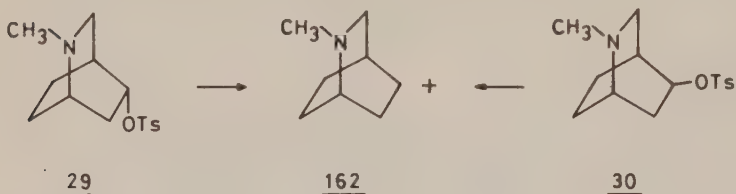
der bekannten ungesättigten Tosylate 160 und 161 [14] [44] bestätigt (Tabelle 8). In den Verbindungen 44 und 161 beteiligt sich die Nachbargruppe (die Amino-, resp. die C=C-Gruppe) direkt durch Bildung des Aziridiniumions, resp. durch Homoallylumlagerung. Aus sterischen Gründen ist diese direkte Art der Nachbargruppenbeteiligung in den exo-Tosylaten 144 und 160 nicht möglich. Auf Grund der Produktanalyse lagern (unter anderen Reaktionen) beide Tosylate nach Wagner-Meerwein um.

Tabelle 8

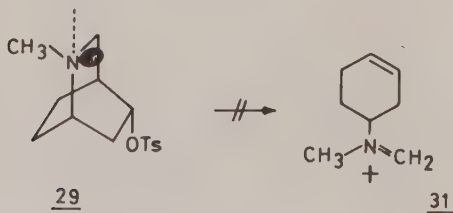
| Verbindung                                                                                        | rel.RGK | Verbindung                                                                                       | rel.RGK           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <br><u>33</u>    | 1       | <br><u>33</u>   | 1                 |
| <br><u>160</u>  | 4,5     | <br><u>144</u> | 4,5 <sup>a)</sup> |
| <br><u>161</u> | 180     | <br><u>44</u> | $\sim 10^4$       |

a) korrigiert um den induktiven Faktor  $i = 7$

Exo- und endo- 2-Methyl-5-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]-octan 30 und 29 reagieren in 80 Vol. % Äthanol mehr als 10 mal langsamer als die homomorphe Verbindung 33. Von insgesamt 7 bis 8 Produkten konnten auf gaschromatographischem Wege jeweils die Alkohole 109 (28 % resp. 11 %) und 110 (13 % resp. 21 %) sowie das Olefin 117 (14 % resp. 17 %) identifiziert werden (siehe Tabelle 6). Hingegen wurden keine Fragmentierungsprodukte gefunden.



Die beiden Tosylate 29 und 30 reagieren somit über das Aminocarbeniumion 162, dessen Bildung durch die  $\gamma$ -ständige Aminogruppe verlangsamt wird. Damit konnte erstmals gezeigt werden, dass die Richtung des N-Elektronenpaares auch dann für eine Fragmentierungsreaktion mitentscheidend ist (siehe Einleitung), wenn der zur antiparallelen Orientierung des N-Elektronenpaares benötigte Raum nicht durch andere Bindungen beansprucht wird, wie dies im Falle von 29 der Fall ist.



## B. EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.

Die IR.-Spektren wurden auf einem BECKMANN-IR-8 Spektrophotometer aufgenommen. Einige IR.-Spektren wurden auf einem PERKIN-ELMER-PE-125 Spektrophotometer von Herrn K. Aegerter aufgenommen.

Die Aufnahme der NMR.-Spektren erfolgte mit einem VARIAN-A-60 durch Herrn K. Aegerter. Bei den NMR.-Spektren wird die chemische Verschiebung in ppm (bezogen auf Tetramethylsilan als interner Standard,  $\delta = 0$ ) angegeben.

Die Massenspektren wurden mit einem HITACHI-PERKIN-ELMER-RMU-7 des Physikalisch-chemischen Institutes aufgenommen.

Für die Leitfähigkeitsmessungen wurde eine Messbrücke der Firma METROHM AG (Konduktoskop E 365 B) verwendet. Die Leitfähigkeitsdaten wurden mit einem Metrohm-Schreiber LABOGRAPH-E-478 registriert. Die Auswertung der Messdaten erfolgte mit einem Computer der Serie 9830 A der Firma HEWLETT-PACKARD.

Die gaschromatographischen Analysen erfolgten auf einem PERKIN-ELMER F 11 mit Ionisationsdetektor. Für die präparativen gaschromatographischen Trennungen wurde ein VARIAN-AEROGRAPH 712 verwendet.

Für die dünnschichtchromatographischen Analysen wurden ausschliesslich DC-Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> der Firma MERCK verwendet. Als Laufmittel für alle Amine wurde Aether/Methanol/konz. NH<sub>3</sub> (10:10:1) und für die Entwicklung das Draggendorf-Sprühreagens für Alkaloide der Firma SIEGFRIED AG verwendet.

Die Elementaranalysen wurden von Herrn E. Thommen ausgeführt. Der absolute Fehler beträgt  $\pm 0,3 \%$ .

#### 4-Nitro-isophtalsäure 51

Nach der Vorschrift von A. Weiss [6] wurden 240,5 g (1,5 Mol)  $\text{KMnO}_4$  in 2,5 l Wasser gelöst. Unter starkem Rühren und Rückflussskochen wurden 90,6 g (0,6 Mol) redestilliertes 2,4-Dimethylnitrobenzol (Fluka) zugetropft. Nachdem das Permanganat verbraucht worden war, wurden weitere 138,7 g (0,87 Mol)  $\text{KMnO}_4$  zugegeben. Nach dem Entfärben des Reaktionsgemisches wurde der gebildete Braunstein abfiltriert und mit heissem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde auf 600 ml eingeeengt und mit Aether extrahiert. Die Aetherphasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (77,2 g) wurde aus 500 ml Wasser umkristallisiert. Nach dem Trocknen über  $\text{P}_2\text{O}_5$  verblieben 69,1 g (54 %) schwach gelbe Kristalle, Smp. 255-258° (Lit. [45]: Smp. 246-259°).

|                                   |      |   |       |   |      |
|-----------------------------------|------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_6$ | Ber. | C | 45,55 | H | 2,62 |
| (211,192)                         | Gef. | C | 45,51 | H | 2,39 |

#### 4-Nitro-isophtalsäuredimethylester 52

Nach der Vorschrift von A. Weiss [6] wurden 25,0 g (0,12 Mol) Nitrodisäure 51 in 350 ml abs. Methanol mit 40 ml konzentrierter Schwefelsäure über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die gebildeten Kristalle abfiltriert und mit wenig Methanol gewaschen. Man fasste 26,2 g (92 %) schwach gelbe Kristalle, Smp. 87-88° (Lit. [46]: Smp. 87-88°). IR.-Spektrum in  $\text{CCl}_4$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 ( $\text{CO}$ ), 1540 und 1310 ( $\text{NO}_2$ ).

|                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{10}H_9NO_6$ | Ber. | C | 50,31 | H | 3,98 | N | 5,96 |
| (239,183)       | Gef. | C | 50,22 | H | 3,79 | N | 5,86 |

#### 4-Amino-isophtalsäuredimethylester 53

Nach der Vorschrift von A. Weiss [6] wurden 12,2 g (52mMol) Nitroester 52 in 125 ml warmem abs. Methanol über 4 g Raney-Nickel bei 5 atm hydriert (0,5 Std.). Das Hydriergemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde eingedampft. Umkristallisation des festen Rückstandes in Methanol ergab 9,7 g (90 %) farblose Kristalle, Smp. 130-131° (Lit. [46]: Smp. 127 - 129°). IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  ( $cm^{-1}$ ): 3500 und 3370 ( $NH_2$ ), 1695 (CO).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{10}H_{11}NO_4$ | Ber. | C | 57,41 | H | 5,30 | N | 6,70 |
| (209,201)          | Gef. | C | 57,29 | H | 5,35 | N | 6,63 |

#### 4-Acetamino-isophtalsäuredimethylester 54

Nach der Vorschrift von A. Weiss [6] wurden 16,0 g (77 mMol) Aminoester 53 über Nacht mit 100 ml Acetanhydrid auf dem Dampfbad erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Man fasste 17,9 g (88 %) kristallines Pulver, Smp. 124 - 125° (Lit. [47]: Smp. 126°). IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  ( $cm^{-1}$ ): 3320 und 3280 (NH), 1720, 1710 und 1700 (CO).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{12}H_{13}NO_5$ | Ber. | C | 57,14 | H | 5,59 | N | 5,55 |
| (252,246)          | Gef. | C | 56,99 | H | 5,63 | N | 5,48 |

Pentan-1,3,3,5-tetracarbonsäuretetramethylester 58

Nach einer Vorschrift von H.T. Openshaw [17] wurden zu 26,4 g (1,15 Mol) Natrium (blank geschnitten) in 1,5 l abs. Benzol und 1,285 kg (9,75 Mol) Malonsäuredimethylester während 9 Std. 2056 ml (1,965 kg, 23 Mol) Acrylsäuremethylester in 1,5 l abs. Benzol getropft. (Temperaturanstieg bis 55°). Ueber Nacht wurde das Reaktionsgemisch weiter gerührt und mit Salzsäure (10 %) auf pH 2 gestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es verblieben 3,21 kg einer harten Masse. Aus Methanol Smp. 60° (Lit. [17]: Smp. 54 - 57°). IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  ( $cm^{-1}$ ): 1720 (CO).

|                   |      |   |       |   |      |
|-------------------|------|---|-------|---|------|
| $C_{13}H_{20}O_8$ | Ber. | C | 51,31 | H | 6,63 |
| (304,295)         | Gef. | C | 51,18 | H | 6,70 |

Pentan-1,3,5-tricarbonsäure 59

Nach einer Vorschrift von H.T. Openshaw [17] wurden 3,2 kg des rohen Tetraesters 58 mit 4,5 l konzentrierter Salzsäure 17 Std. auf 140° gehalten. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde 4 Std. auf 200° erhitzt. Eine Probe des erkalteten Rohproduktes (2,1 kg) wurde in Aceton umkristallisiert, Smp. 116° (Lit. [17]: Smp. 113-114°).

Neutralisationsäquivalent: Ber. 204,2 Gef. 205,2

Pentan-1,3,5-tricarbonsäuretrimethylester 60

Nach einer Vorschrift von H.T. Openshaw [17] wurden 2,1 kg rohe Tricarbonsäure 59 mit 2 l abs. Benzol 1,5 l abs. Methanol und 300 ml konzentrierter Schwefelsäure 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Benzolphase wurde abgetrennt und durch 1,5 l abs. Benzol 1 l abs. Methanol und 200 ml konzentrierte Schwefelsäure ersetzt und erneut 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die vereinigten Benzolphasen wurden mit einer gesättigten  $\text{NaHSO}_4$ -Lösung, dann mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation ergab 1,83 kg (75 % ab Malonester) einer farblosen, öligen Flüssigkeit, Sdp.  $125^\circ/0,7$  Torr (Lit. [17]: Sdp.  $162^\circ/12$  Torr.). IR.-Spektrum, Film ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1725 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 3,67 (d, 9H),  $\text{COOCH}_3$ ; 1,70 - 2,55 (m, 9H).

|                                        |      |   |       |   |      |
|----------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$ | Ber. | C | 53,65 | H | 7,37 |
| (246,259)                              | Gef. | C | 53,77 | H | 7,42 |

1-Cyclohexanon-2,4-dicarbonsäuredimethylester 61

Nach einer abgeänderten Vorschrift von H.T. Openshaw [17] wurden zu 2,3 l abs. Toluol und 54,3 g (2,35 Mol) blankem, kleingeschnittenem Natrium unter Rühren und unter Rückfluss kochen 543 g (2,2 Mol) Triester 60, dem 25 ml abs. Methanol zugegeben wurden, getropft (Tropfzeit 3 Std.). Das Reaktions-

gemisch wurde weitere 6 Std. unter Rückfluss gekocht und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Drei solche parallel verlaufende Ansätze wurden auf Eis gegossen und mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wurde die Wasserphase mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation über eine kurze Vigreux-Kolonne ergab 1,13 kg (80 %) schwach gelbes Öl, Sdp. 157 - 159°/11 Torr (Lit. [17]: Sdp. 145 - 147°/10 Torr), welches gelegentlich erstarrte, Smp. 34 - 36°. Aus Pentan Smp. 43 - 45°. IR.-Spektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730 (CO, Ester), 1660 und 1620 ( $\beta$ -Ketoester). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 12,12 (s, 0,5 H), C=C-OH; 3,64 - 3,76 (6s, 6H),  $\text{COOCH}_3$ ; 1,60 - 2,60 (m, 7,5 H). UV.-Spektrum in MeOH (nm): 254,  $\epsilon = 5000$ .

|                                        |      |   |       |   |      |
|----------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ | Ber. | C | 56,02 | H | 6,59 |
| (214,217)                              | Gef. | C | 56,02 | H | 6,77 |

#### 1-Amino-2,4-dicarbomethoxy-cyclohex-1-en 62

Ueber ein Gemisch von 330 g (1,7 Mol)  $\beta$ -Ketoester 61 und 160 g (1,75 Mol) pulverisiertem  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  wurde unter starkem Rühren während 7 Std. ein lebhafter  $\text{NH}_3$ -Strom geleitet (Temperaturanstieg bis 60°). Das breiartige Reaktionsgemisch wurde sechsmal mit Aether extrahiert. Die klarfiltrierten Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es verblieben 281 g (85 %) schwach gelbes Pulver, Smp. 60 - 61°. Umkristallisation aus Aether/Petroläther er-

höhte den Schmelzpunkt nicht. IR.-Spektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3500 und 3340 (NH), 1730 (CO, Ester), 1660, 1620 und 1550 (vinyloges Urethan). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,12 (s, 2H),  $-\text{NH}_2$ ; 3,70 (s, 6H),  $\text{COOCH}_3$ ; 1,8 - 2,6 (m, 7H).

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ | Ber. | C | 56,32 | H | 7,09 | N | 6,56 |
| (213,233)                               | Gef. | C | 56,32 | H | 7,06 | N | 6,38 |

#### Hydrierung von 1-Amino-2,4-dicarbomethoxy-cyclohex-1-en 62

35,0 g (0,17 Mol) vinyloges Urethan 62 in 500 ml abs. Methanol wurden über 7 g Palladium-Kohle (10 %) mit einem Einfülldruck von 70 atm 3 Tage bei 80° hydriert [19]. Das Hydriergemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Es verblieben 27,2 g helles Öl.

Die Hälfte des öligen Rohproduktes wurde mit 18 g (0,085 Mol) 3,5-Dinitrobenzoesäurechlorid in 55 ml abs. Pyridin versetzt und 17 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphasen wurden mit verdünnter Natronlauge, dann mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das rotbraune Öl wurde in Äthanol gekocht, wobei beim Abkühlen 2,53 g (7 %) 3,5-Dinitrobenzamid des 1-Amino-2,4-dicarbomethoxy-cyclohexans 63 als schwach gelbe Kristalle ausfielen. Smp. 177-179° (Lit. [19]: Smp. 175 - 176°).

$C_{17}H_{19}N_3O_9$  Ber. C 49,88 H 4,68 N 10,27  
(409,351) Gef. C 50,05 H 4,63 N 10,34

Die zweite Hälfte des rohen Hydriergemisches wurde in Aether aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 0,04 Torr destilliert. Die Fraktion von 105 - 110° wurde im Kugelrohr (0,04 Torr/Ofentemperatur 90°) redestilliert und lieferte 6,75 g (41 %) 1,3-Dicarbomethoxy-cyclohexan 65. IR.-Spektrum, Film ( $cm^{-1}$ ): 1735 (CO).

$C_{10}H_{16}O_4$  Ber. C 59,98 H 8,05  
(200,234) Gef. C 60,25 H 7,94

N-Acetyl-1-amino-2,4-dicarbomethoxy-cyclohex-1-en 72

Zu 665 g (3,1 Mol) Enamin 62 in 3 l Acetonitril wurden unter Rühren gleichzeitig aus 2 Tropftrichtern 246,8 g (3,2 Mol) Pyridin in 750 ml Acetonitril und 244,9 g (3,1 Mol) Acetylchlorid in 750 ml Acetonitril getropft (Tropfzeit 6 Std.). Ueber Nacht wurde das Reaktionsgemisch weiter gerührt und dann auf 18 kg Eis gegossen. Nach 7 Std. intensivem Rühren wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit 4 l Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen über KOH verblieben 660 g (85 %) kristallines Pulver, Smp. 83°. IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  ( $cm^{-1}$ ): 3270 und 3220 (NH), 1735 (CO, Ester), 1705, 1670 und 1625 (-CO-NH-C=C-COOR). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 11,55 (s, 1H), NH; 3,74 (s, 3H), C=C-COOCH<sub>3</sub>; 3,69 (s, 3H), COOCH<sub>3</sub>; 2,10 (s, 3H), N-CO-CH<sub>3</sub>; 1,5 - 3,2 (m, 7H).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{12}H_{17}NO_5$ | Ber. | C | 56,46 | H | 6,71 | N | 5,49 |
| (255,270)          | Gef. | C | 56,69 | H | 6,73 | N | 5,64 |

1-Acetamino-2,4-dicarbomethoxycyclohexan 55

a) 200 g (0,78 Mol) acyliertes, vinyloges Urethan 72 in 2,1 l abs. Methanol wurden mit 35 g Palladium-Kohle (10 %) bei einem Anfangsdruck von 130 atm 5 Tage bei 80 - 90° hydriert. Das Hydriergemisch wurde über Hiflo filtriert, mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Die 188 g (87 %) anfallenden, analysenreinen Rohkristalle (Smp. 116 - 134°) wurden in Aceton und in Aceton/Aether fraktioniert umkristallisiert (Kontrolle mittels Gaschromatographie; Carbowax 10 %, 230°).

Isomeres 55a \*) in Aceton schwerer löslich, Smp. 149 - 150°. IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  ( $cm^{-1}$ ): 3440 (NH), 1735 (CO), 1680 (CO).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{12}H_{19}NO_5$ | Ber. | C | 56,02 | H | 7,44 | N | 5,44 |
| (257,286)          | Gef. | C | 56,02 | H | 7,50 | N | 5,68 |

Isomeres 55b leicht hygroskopisch, Smp. 124 - 125°. IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  ( $cm^{-1}$ ): 3440 (NH), 1735 (CO), 1680 (CO).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{12}H_{19}NO_5$ | Ber. | C | 56,02 | H | 7,44 | N | 5,44 |
| (257,286)          | Gef. | C | 56,22 | H | 7,50 | N | 5,54 |

---

\*) Isomeres 55a ist identisch mit dem Hydrierungsprodukt aus der aromatischen Reihe.

b) 7,0 g mehrmals umkristallisierter aromatischer Amino-diester 54 wurden in 100 ml abs. Methanol gelöst und mit 20 ml einer methanolischen Suspension (35 %) von Raney-Nickel ( $W_7$ ) versetzt. Die Hydrierung erfolgte bei einem Einfülldruck von 120 atm und bei einer Temperatur von 100 - 110°. Nach 3 Tagen wurde das erkaltete Hydriergemisch durch Celite filtriert, mit Methylenchlorid nachgewaschen und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, klarfiltriert und bis zur beginnenden Kristallisation mit Aether versetzt. 3,95 g (50 %), Smp. 150 - 151°.

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{12}H_{19}NO_5$ | Ber. | C | 56,02 | H | 7,44 | N | 5,44 |
| (257,286)          | Gef. | C | 56,11 | H | 7,48 | N | 5,59 |

1-Amino-2,4-dicarboxy-cyclohexan 56

76,4 g (0,3 Mol) geschützte Aminosäure 55 (Isomerengemisch) wurden 3 Tage mit 700 ml konzentrierter Salzsäure auf 100° gehalten. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft, in 235 ml Wasser aufgenommen, klarfiltriert und unter Rühren mit konzentriertem Ammoniak auf pH 3,4 titriert. Bei 4° wurde die stark trübe Lösung 18 Std. weiter gerührt. Die dicke, weisse Paste wurde mit Eiswasser verdünnt und abfiltriert. Der Niederschlag wurde solange in Wasser digeriert, bis der Test auf Chloridionen (mit Silbernitrat) negativ verlief. Nach dem Trocknen über KOH konnten 29,5 g (53 %) weisses Pulver gefasst werden. Eine analytische Probe wurde aus Wasser umkristallisiert, Smp. 260 - 262° (im geschlossenen Rohr). IR.-Spektrum, KBr-Pille ( $cm^{-1}$ ): 3030, 2600 und 2100 ( $-NH_3$ ), 1710 ( $COOH$ ), 1540 ( $COO^-$ ).

|                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_8H_{13}NO_4$ | Ber. | C | 51,33 | H | 7,00 | N | 7,48 |
| (187,195)       | Gef. | C | 51,55 | H | 7,21 | N | 7,54 |

Hydrochlorid (Methanol/Aether) stark hygroskopisch, Smp.  
200 - 202°.

|                   |      |    |       |
|-------------------|------|----|-------|
| $C_8H_{14}NO_4Cl$ | Ber. | Cl | 15,85 |
| (223,656)         | Gef. | Cl | 15,78 |

3-Oxo-6-carboxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 57

3,7 g (17,5 mMol) pulverisierte Aminodicarbonsäure 56 wurden in einem Glasrohr ( $\varnothing = 2$  cm) am Vakuum ( $10^{-2}$  Torr) auf 235° erhitzt. Das dabei gebildete Produkt sublimierte in den vorderen, aus dem Ofen herausragenden Teil des Glasrohres. Das Rohr wurde aufgeschnitten und das harzige Produkt wurde herausgekratzt. 10 dieser Ansätze wurden nach dem Trocknen über KOH in abs. Aethanol umkristallisiert und lieferten 17,9 g (50 %) kristallines Pulver, Smp. 230 - 232°. IR.-Spektrum, KBr-Pille ( $cm^{-1}$ ): 3310 (NH), 1705 (CO, Säure), 1630 (CO, Laktam). NMR.-Spektrum in  $D_2O$  (ppm): 4,07 (m, 1H),  $C_1$ -H; 2,90 (m, 1H),  $C_4$ -H; 2,58 (m, 1H),  $C_6$ -H; 2,05 (m, 2H),  $C_5$ -H<sub>s</sub>; 1,75 (s, 4H).

|                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_8H_{11}NO_3$ | Ber. | C | 56,80 | H | 6,55 | N | 8,28 |
| (169,180)       | Gef. | C | 56,95 | H | 6,69 | N | 8,22 |

3-Oxo-6-carbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 66

a) In Anlehnung an die Vorschrift von R.F. Bellina [19] wurden 3,5 g (16,4 mMol) vinyliges Urethan 62 in 50 ml abs. Methanol über 500 mg Palladium-Kohle (10 %) mit einem Einfülldruck von 70 atm 3 Tage bei 80° hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml abs. Methanol aufgenommen und zu einer Methanolatlösung (bereitet aus 0,25 g blankem Natrium und 20 ml abs. Methanol) getropft. Diese Lösung wurde 45 Min. unter Rückfluss gekocht und noch 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das eiskühelte Reaktionsgemisch wurde mit 25 ml Wasser versetzt, mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden eingedampft und der Rückstand auf 100 g Kieselgel aufgetragen. Elution mit Aether lieferte 2,04 g (62 %) Cyclohexandiester 65. Die Elution mit Aether/Methanol ergab eine zweite Hauptfraktion. Die Destillation dieser Fraktion im Kugelrohr (Ofentemperatur 170°/0,1 Torr) lieferte 331 mg (11 %) eines viskosen Oels, das nicht zu kristallisieren war.\* IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3430 (NH), 1730 (CO, Ester), 1685 (CO, Laktam).

|                                      |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ | Ber. | C | 59,00 | H | 7,15 | N | 7,65 |
| (183,207)                            | Gef. | C | 58,78 | H | 7,21 | N | 7,41 |

b) Zu 4,5 g (29 mMol) Laktamcarbonsäure 57 in 100 ml Methanol/Wasser (10:1) wurde unter Rühren eine ätherische Diazo-

---

\* Nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 10 %, 230°) ist dieses Produkt einheitlich und dem exo-Isomeren 66b zuzuordnen.

methanolösung getropft, bis eine bleibende Gelbfärbung und keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten war. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wurde mit Natronlauge (4 %) und Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das schwach gelbe Öl wurde im Kugelrohr (Ofentemperatur  $155^\circ/10^{-2}$  Torr) destilliert. Gaschromatographisch (Carbowax 10 %,  $230^\circ$ ) setzte sich dieses Destillat (4,35 g) aus mehreren Komponenten zusammen. Säulenchromatographisch (150 g Kieselgel, gepackt in Aether, eluiert mit Aether und Aether/Aceton) wurden 2,45 g (52 %) reines endo/exo-Epimerengemisch 66 im Verhältnis 1 zu 3 abgetrennt. IR.-Spektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3430 (NH), 1735 (CO, Ester), 1690 (CO, Laktam). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 7,0 (breites s, 1H), NH; 3,95 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,66 (s, 3H),  $\text{COOCH}_3$ ; 2,75 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 1,85 - 2,7 (m, 3H); 1,75 (breites s, 4H).

|                                      |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3$ | Ber. | C | 59,00 | H | 7,15 | N | 7,65 |
| (183,207)                            | Gef. | C | 59,03 | H | 7,43 | N | 7,66 |

6-exo-Hydroxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 70b

1,017 g Laktamester 66b in 10 ml abs. THF wurden unter einer Stickstoffatmosphäre zu einer gut gerührten Suspension von 1,53 g  $\text{LiAlH}_4$  in 10 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 27 Std. unter Rückfluss gekocht, unter Eiskühlung mit 50 ml Aether, dann vorsichtig mit 6,2 ml Natronlauge (4 %) versetzt und noch 30 Min. gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert, mit Chloroform gewaschen und in Methanol digeriert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden unter verminder-  
tem Druck eingedampft, in abs. Benzol aufgenommen und er-  
neut eingedampft. Die Destillation im Kugelrohr (Ofentem-  
peratur 150°/0,5 Torr) lieferte 0,68 g (88 %) einer honig-  
artigen, klaren Masse. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3350  
(s breit, OH und NH assoz.).

Oxalat (EtOH): Smp. 146 - 147°.

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ | Ber. | C | 51,94 | H | 7,41 | N | 6,06 |
| (231,248)                               | Gef. | C | 51,68 | H | 7,42 | N | 5,97 |

3-p-Nitrophenyl-2-aza-4-oxatricyclo[4.4.0.1<sup>2,8</sup>]undecan 71

0,102 g (0,7 mMol) Aminoalkohol 70b wurden mit 108 mg (0,7 mMol) p-Nitrobenzaldehyd in 25 ml abs. Benzol unter Rück-  
fluss gekocht. Nach 1 Std. wurden 10 ml Benzol langsam ab-  
destilliert und durch abs. Benzol ersetzt. Dieser Vorgang  
wurde nochmals wiederholt. Nach dem Abkühlen der intensiv  
gelben Lösung fiel ein Niederschlag aus, der abfiltriert,  
mit abs. Benzol gewaschen und in Methanol digeriert wurde.  
Man fasste 126 mg (60 %) schwach gelbes Pulver, Smp. 175°.  
IR.-Spektrum, KBr-Pille ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1515 und 1340 ( $\text{NO}_2$ ).

|                                                  |      |   |       |   |      |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ | Ber. | C | 65,67 | H | 6,61 |
| (274,320)                                        | Gef. | C | 65,82 | H | 6,84 |

1-Carbomethoxy-1,2-dihydropyridin 74

Nach der Vorschrift von F.W. Fowler [24] wurde unter einer

Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 36,4 g (0,4 Mol) Chlorameisensäuremethylester in 50 ml Aether zu einem gerührten Gemisch aus 16,0 g (0,42 Mol)  $\text{NaBH}_4$ , 31,6 g (0,4 Mol) Pyridin und 75 ml abs. Methanol in der Weise zutropft, dass  $-68^\circ$  nie überschritten wurden. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur noch 3 Std. weitergerührt, dann auf Eiswasser gegossen und mit Aether ausgezogen. Die Aetherphase wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Aether aufgenommen und filtriert. Nach dem Abdampfen des Aethers verblieben 46,3 g (83 %) einer Flüssigkeit <sup>a)</sup>, die sich in wenigen Tagen zersetzt. IR.-Spektrum in  $\text{CCl}_4$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 (CO), 1650 und 1585 (C=C). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,66 (d,  $J = 7$  Hz, 1H)  $\text{C}_6$ -H; 4,95 - 6,0 (m, 3H),  $\text{C}_3$ -H,  $\text{C}_4$ -H und  $\text{C}_5$ -H; 4,33 (m, 2H),  $\text{C}_2$ -H<sub>s</sub>; 3,75 (s, 3H),  $\text{COOCH}_3$ . UV.-Spektrum in n-Hexan <sup>b)</sup> (nm): 302 ( $\epsilon = 4550$ , Lit. [24]:  $\epsilon = 3800$ ).

#### 2,6-Dicarbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 76

45,3 g (0,33 Mol) Dihydropyridin 74 wurden in 120 ml Acrylsäuremethylester in einer Stickstoffatmosphäre 4 Tage unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das gelbe Öl (58,7 g) wurde über 300 g Kieselgel (gepackt und eluiert mit Aether) gereinigt. Es verblieben 49,7 g (68 %) farbloses Öl, das nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %,  $180^\circ$ ) aus den Isomeren 76a und 76b im Verhältnis von 55 zu 45 bestand. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3060 und 725 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 1735 und 1700 (CO).

a) Sdp.  $55 - 59^\circ/10^{-1}$  Torr.

b) Messungen sind nur reproduzierbar, wenn das verwendete n-Hexan längere Zeit mit Stickstoff gespült wird.

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{11}H_{15}NO_4$ | Ber. | C | 58,65 | H | 6,71 | N | 6,22 |
| (225,344)          | Gef. | C | 58,87 | H | 6,82 | N | 5,96 |

exo-Isomeres 76b

a) Aus 49,7 g Isomerengemisch 76 <sup>a)</sup> wurden durch fraktionierte Destillation an einer Drehbandkolonne (75 cm, Rücklaufverhältnis 1 : 25, 30 theoretische Böden) 13,6 g reines (>98 %) exo-Isomeres 76b abgetrennt, Sdp. 104°/0,1 Torr.

b) Aus 30,1 g Isomerengemisch 76 wurden präparativ gas-chromatographisch (Carbowax 3 %, 245°, Retentionszeit 156 Min.) 2,73 g reinstes (>99,5 %) exo-Isomeres 76b abgetrennt. IR.-Spektrum, Film ( $cm^{-1}$ ): 1730 und 1695 (CO). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 6,37 - 6,55 (m, 2H),  $C_7$ -H und  $C_8$ -H; 3,66 (2s, total 6H)  $COOCH_3$ ; 1,5 - 3,5 (komplexes m, 6H). MS <sup>b)</sup>: 225 ( $m^+$ ), 194 ( $m^+ - MeO$ ), 166 ( $m^+ - COOMe$ ).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{11}H_{15}NO_4$ | Ber. | C | 58,65 | H | 6,71 | N | 6,22 |
| (225,344)          | Gef. | C | 58,89 | H | 6,72 | N | 6,08 |

endo-Isomeres 76a

a) Aus 49,7 g Isomerengemisch 76 <sup>a)</sup> wurden durch fraktionierte Destillation an einer Drehbandkolonne (gleiche Bedingungen wie oben) 21,95 g reines (>97,5) endo-Isomeres

a) für die fraktionierte Destillation kann auch nicht vorge-reinigtes Isomerengemisch verwendet werden.

b) Die Massenspektren der Isomeren 76a und 76b sind vollständig identisch.

76a abgetrennt, Sdp. 122°/0,07 Torr.

b) Aus 30,1 g Isomerengemisch 76 wurden präparativ gas-chromatographisch (Carbowax 3 %, 245°, Retentionszeit 205 Min.) 2,96 g reinstes (> 99,5 %) endo-Isomeres 76a abgetrennt. IR.-Spektrum, Film ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730 und 1695 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,25 - 6,50 (m, 2H),  $\text{C}_7$ -H und  $\text{C}_8$ -H; 4,85 - 5,25 (m, 1H),  $\text{C}_4$ -H; 3,66 (2s, total 6H),  $\text{COOCH}_3$ ; 1,70 - 3,40 (komplexes m, 6H). Ms <sup>\*)</sup>: 225 ( $\text{m}^+$ ), 194 ( $\text{m}^+ - \text{OMe}$ ), 166 ( $\text{m}^+ - \text{COOMe}$ ).

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ | Ber. | C | 58,65 | H | 6,71 | N | 6,22 |
| (225,344)                               | Gef. | C | 58,78 | H | 6,73 | N | 6,11 |

Isomerisierung von 2,6-exo-Dicarbomethoxy-2-azabicyclo-  
[2.2.2]oct-7-en 76b

500 mg exo-Ester 76b wurden zu einer Methanolatlösung (be-reitet aus 20 mg blankem Natrium und 20 ml abs. Methanol) gegeben und bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach gas-chromatographischer Analyse bestand das Reaktionsgemisch nach 1,5 Std. aus den Isomeren 76a und 76b im Verhältnis von 1 : 1. Längeres Stehenlassen änderte die Produktzusam-mensetzung nicht.

Isomerisierung von 3-Oxo-6-carbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]-  
octan 66

Auf die gleiche Weise wie oben beschrieben, wurde ein Ge-

\*) Die Massenspektren der Isomeren 76a und 76b sind voll-ständig identisch.

misch der exo/endo-isomeren Ester 66b und 66a im Verhältnis 3 : 1 eingesetzt. Nach 2 Std. Stehenlassen bei Raumtemperatur änderte das Verhältnis von 66b und 66a nicht mehr und betrug 3 : 2.

2-Carbomethoxy-6-carbomethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en  
77

13,9 g (0,1 Mol) Dihydropyridin 74 und 6,5 g (0,093 Mol) Vinylmethylketon wurden in 50 ml abs. Benzol während 3 Tagen unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft, in abs. Aether aufgenommen, klarfiltriert und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr (Ofentemperatur 150°/1 Torr) destilliert. Es resultierten 14,8 g (77 %) klares Öl, welches nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %, T = 180°) aus 2 Isomeren im Verhältnis 3 : 5 bestand. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1705 und 1690 (CO).

|                                                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> | Ber. | C | 63,14 | H | 7,23 | N | 6,69 |
| (209,245)                                       | Gef. | C | 63,02 | H | 7,41 | N | 6,75 |

Aus einer Probe des Destillates wurde präparativ gaschromatographisch (Carbowax 10 %, T = 250°) das exo-Isomere (von welchem weniger gebildet wurde) abgetrennt. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1705 und 1690 (CO). NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (ppm): 6,4 - 6,7 (m, 2H), C<sub>7</sub>-H und C<sub>8</sub>-H; 4,9 - 5,3 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,6 - 4,1 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 3,66 (s, 3H), COOCH<sub>3</sub>; 2,5 - 3,5 (m, 3H), C<sub>3</sub>-H<sub>s</sub> und C<sub>6</sub>-H; 2,30 (s, 3H), COCH<sub>3</sub>; 1,15 - 1,65 (m, 2H), C<sub>5</sub>-H<sub>s</sub>.

2-Carbomethoxy-6-cyano-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 78

7,5 g (56 mMol) Dihydropyridin 74 wurden in 50 ml Acrylonitril 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Aether aufgenommen und filtriert. Nach dem Abdampfen des Aethers wurde das verbleibende hellgelbe Öl im Kugelrohr (Ofentemperatur 140°/1,5 Torr) destilliert. Man fasste 7,3 g (68%) ölige Flüssigkeit, die nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %, 180°) aus 2 Isomeren im Verhältnis von 1 : 1 bestand. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2250 (CN), 1680 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,30 - 6,65 (m, 1H),  $\text{C}_7\text{-H}$  und  $\text{C}_8\text{-H}$ ; 4,95 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,67 (s, 3H),  $\text{COOCH}_3$ ; 2,3 - 3,5 (m, 4H),  $\text{C}_3\text{-H}_s$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$  und  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 1,6 - 2,15 (m, 2H),  $\text{C}_5\text{-H}_s$ .

|                                                  |      |   |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ | Ber. | C | 62,49 | H | 6,29 | N | 14,57 |
| (192,218)                                        | Gef. | C | 62,48 | H | 6,23 | N | 14,63 |

2-Carbomethoxy-5,5,6,6-tetracyano-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 79

2,0 g (14,4 mMol) Dihydropyridin 74 in 10 ml abs. Benzol wurden vorsichtig (Eiskühlung) zu 1,7 g (13,3 mMol) Tetracyanäthylen in 50 ml abs. Aether getropft (intensive dunkelrote Färbung). Das Reaktionsgemisch wurde 4 Std. gerührt (die Badtemperatur wurde innert 2 Std. auf Zimmertemperatur gebracht) und anschliessend unter vermindertem Druck eingedampft. Der schwarze Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und 2 Std. mit Aktivkohle aufgeköcht. Nach dem Filtrieren und Eindampfen wurde der braune Rückstand in abs. Aether digeriert. Die Kristallisation aus Aceton/Petroläther lie-

ferte 2,95 g (83 %) blass braune Nadeln, Smp. 146°. IR.-Spektrum, KBr-Pille ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2250 (s. schwach, CN), 1705 (CO). NMR.-Spektrum in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (ppm): 6,77 - 6,94 (m, 2H),  $\text{C}_7\text{-H}$  und  $\text{C}_8\text{-H}$ ; 5,74 - 5,93 (t, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 4,12 - 4,4 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 2,93 - 3,76 (ABX, 12 Hz und 2,5 Hz, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_\text{S}$ ; 3,68 (s, 3H),  $\text{COOCH}_3$ .

|                                               |      |   |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ | Ber. | C | 58,42 | H | 3,39 | N | 26,21 |
| (267,248)                                     | Gef. | C | 58,68 | H | 3,40 | N | 26,41 |

2,5,6-Tricarbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5,7-dien 80

2,8 g (20 mMol) Acetylendicarbonsäuredimethylester in 10 ml abs. Benzol wurden unter Eiskühlung zu 2,8 g (20 mMol) Dihydropyridin 74 in 10 ml abs. Benzol getropft. Die dunkelrot gefärbte Reaktionslösung wurde über Nacht stehen gelassen und dann 5 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck wurde der Rückstand im Kugelrohr (Ofentemperatur 100°/12 Torr) unter grossem Verlust (Polimerisation) destilliert. Man fasste (nach einem Vorlauf, der gaschromatographisch noch Acetylendiester enthielt) 1,25 g (22 %) leicht bewegliche Flüssigkeit, die sich rasch dunkel färbte. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1725 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 7,35 - 7,80 (m, 4H); 3,85 (s, 9H),  $\text{COOCH}_3$ ; 3,60 - 3,75 (m, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_\text{S}$ .

|                                         |      |   |       |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_6$ | Ber. | C | 55,51 | H | 5,40 |
| (281,265)                               | Gef. | C | 55,14 | H | 5,38 |

### $\alpha$ -Chloracrylsäurechlorid

In Anlehnung an eine Patentvorschrift der BASF [48] wurden zu 75,85 g (0,543 Mol)  $\alpha$ -Chloracrylsäure [49], 6 ml DMF und 1,05 g Hydrochinon 55 ml verflüssigtes Phosgen gegeben (die Innentemperatur stieg dabei nicht über  $-50^{\circ}$ ). Das Kältebad ( $\text{CO}_2/\text{Aceton}$ ) wurde entfernt, und nachdem sich eine konstante Innentemperatur von  $6^{\circ}$  bei Phosgenrücklauf ( $\text{CO}_2/\text{Aceton}$ -Rückflusskühler) eingestellt hatte, wurde das Reaktionsgefäß in einem Ölbad von  $40^{\circ}$  während 3 Std. erwärmt (Ersatz des Rückflusskühlers durch eine Gaswaschfalle mit Natronlauge). Das Reaktionsgemisch wurde über eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert. Nach 9,3 g Vorlauf fasste man 38,2 g (61 %) gaschromatographisch einheitliche Flüssigkeit, Sdp.  $55 - 58^{\circ}/65$  Torr (Lit. [48]: Sdp.  $25 - 27^{\circ}/20$  Torr). IR.-Spektrum, Film ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1765 (CO), 1610 (C=C).

### 2-Carbomethoxy-6-chlor-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-carbonsäurechlorid 82

In einem präparativen Wärmeflusskalorimeter wurden 41,0 g (0,29 Mol) Dihydropyridin 74 in 400 ml abs. Benzol portionenweise mit 36,2 g (0,29 Mol)  $\alpha$ -Chloracrylsäurechlorid in 25 ml abs. Benzol versetzt. Nach 30 Min. wurde das Reaktionsgemisch auf  $55^{\circ}$  erwärmt. Nach 7 Std. war die Reaktion vollständig abgelaufen (Wärmetönung  $32,3$  kcal/Mol). Nach dem Einengen unter vermindertem Druck verblieben 72,2 g (95 %) rötlich-gelbes Öl, welches für die nachfolgenden Reaktionen direkt weiter verwendet wurde.

2,6-endo-Dicarbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 83a

8,4 g (37 mMol) Olefin 76a in 100 ml abs. Methanol wurden bei Normalbedingungen über 350 mg PtO<sub>2</sub> hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (2 Std.) wurde das Hydriergemisch filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation im Kugelrohr (Ofentemperatur 120°/1 Torr) ergab 7,95 g (90 %) viskose Flüssigkeit. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1735 und 1700 (CO). NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (ppm): 4,15 - 4,50 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,72 (s, 6H), COOCH<sub>3</sub>; 3,36 (breites s, 2H), C<sub>3</sub>-H<sub>s</sub>; 2,70 - 3,20 (m, 1H), C<sub>6</sub>-H; 1,90 - 2,40 (m, 3H), C<sub>4</sub>-H und C<sub>5</sub>-H<sub>s</sub>; 1,68 (breites s, 4H), C<sub>7</sub>-H<sub>s</sub> und C<sub>8</sub>-H<sub>s</sub>.

|                                                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> | Ber. | C | 58,13 | H | 7,54 | N | 6,16 |
| (227,350)                                       | Gef. | C | 58,10 | H | 7,67 | N | 6,24 |

2,6-exo-Dicarbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 83b

14,8 g (65 mMol) Olefin 76b in 285 ml abs. Methanol wurden über 700 mg PtO<sub>2</sub> unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge (4 Std.) wurde das Hydriergemisch filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation über eine kurze Vigreux-Kolonne lieferte 14,0 g (94 %) klare Flüssigkeit, Sdp. 118°/1,5 Torr. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1735 und 1700 (CO). NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (ppm): 4,15 - 4,50 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,66 (s, 6H), COOCH<sub>3</sub>; 3,35 (m, 2H), C<sub>3</sub>-H<sub>s</sub>; 2,50 - 2,90 (m, 1H), C<sub>6</sub>-H; 1,85 - 2,40 (m, 3H), C<sub>4</sub>-H und C<sub>5</sub>-H<sub>s</sub>; 1,40 - 1,80 (m, 4H), C<sub>7</sub>-H<sub>s</sub> und C<sub>8</sub>-H<sub>s</sub>.

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{11}H_{17}NO_4$ | Ber. | C | 58,13 | H | 7,54 | N | 6,16 |
| (227,350)          | Gef. | C | 57,98 | H | 7,59 | N | 6,28 |

2-Methyl-6-endo-hydroxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 47a

16,0 g (70 mMol) Ester 83a in 90 ml abs. THF wurden zu einer Suspension aus 11 g  $LiAlH_4$  und 70 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Stickstoffatmosphäre 15 Std. unter Rückfluss gekocht und unter Eiskühlung mit 250 ml Aether und dann vorsichtig mit 44 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 30 Min. Rühren wurde der weisse Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Aether nachgewaschen und das Filtrat wurde eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur  $115^\circ/0,2$  Torr) lieferte 9,95 g (91 %) eines honigartigen Oels. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 3620 (OH frei), 3300 (breit, OH assoz.), 2800 (Bohlmann). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3/D_2O$  (ppm): 3,51 (breites d,  $J = 8$  Hz, 2H),  $-CH_2-OH$ ; 2,50 - 2,75 (m, 3H),  $C_1-H$  und  $C_3-H_s$ ; 2,36 (s, 3H),  $N-CH_3$ ; 1,02 - 2,20 (komplexes m, 8H).

|               |      |   |       |   |       |   |      |
|---------------|------|---|-------|---|-------|---|------|
| $C_9H_{17}NO$ | Ber. | C | 69,63 | H | 11,04 | N | 9,02 |
| (155,241)     | Gef. | C | 69,62 | H | 11,30 | N | 9,23 |

2-Methyl-6-exo-hydroxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 47b

a) 1,1 g (7,8 mMol) Aminoalkohol 70b und 3 g Formalin (38 %) wurden in 70 ml Methanol über 1,5 g Palladium-Kohle (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Das Hydriergemisch wurde

wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal in abs. Methanol und zweimal in abs. Benzol aufgenommen und diese Lösungen wurden jeweils erneut eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur 90°/0,3 Torr) lieferte 1,13 g (93 %) sirupöse Flüssigkeit. IR.-Spektrum, NMR.-Spektrum und gaschromatographische Analyse sind identisch mit den unter b) beschriebenen Daten.

Pikrat (EtOH): Smp. 257-259°.

|                      |      |   |       |   |      |   |       |
|----------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $C_{15}H_{20}N_4O_8$ | Ber. | C | 46,87 | H | 5,25 | N | 14,58 |
| (384,345)            | Gef. | C | 47,00 | H | 5,48 | N | 14,39 |

b) 9,0 g (40 mMol) Ester 83b in 60 ml abs. THF wurden in eine gut gerührte Suspension aus 7,0 g  $LiAlH_4$  und 25 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 15 Std. unter Rückfluss gekocht und unter Eiskühlung mit 200 ml Aether und dann vorsichtig mit 28 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 30 Min. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Aether gewaschen und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur 85°/0,2 Torr) lieferte 4,87 g (78 %) eines Oels. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 3300 (breit, OH assoz.), 2800 (Bohlmann). Auch sehr verdünnte Lösungen in  $CCl_4$  zeigen im Bereich von 3 - 4000  $cm^{-1}$  keine freien OH-Banden. NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 5,15 (breites s, 1H), OH, mit  $D_2O$  austauschbar; 3,80 (q, 10 Hz und 2 Hz, 2H),  $-CH_2OH$ ; 3,10 (breites d, 10 Hz, 1H),  $C_1-H$ ; 2,60 (m, 2H),  $C_3-H_s$ ; 2,27

(s, 3H), N-CH<sub>3</sub>; 1,3 - 2,20 (komplexes m, 8H).

|                                   |      |   |       |   |       |   |      |
|-----------------------------------|------|---|-------|---|-------|---|------|
| C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO | Ber. | C | 69,63 | H | 11,04 | N | 9,02 |
| (155,241)                         | Gef. | C | 69,56 | H | 11,06 | N | 8,80 |

Pikrat (EtOH): Smp. 256 - 259°.

2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 21

Zu 5,0 g (32 mMol) Aminoalkohol 47a in 15 ml abs. Pyridin wurden portionenweise 6,2 g (32,6 mMol) gereinigtes Tosylchlorid zugegeben. Der nach 1 Std. feste Teig wurde 5 Std. gut geschüttelt und anschliessend auf Eiswasser gegossen. Diese Lösung wurde 20 Min. gerührt, dann mit Natronlauge (4 %) stark alkalisch gestellt und mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherphasen wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde dreimal in abs. Benzol aufgenommen und die Lösung wurde jeweils wieder eingedampft. Der immer noch Pyridin enthaltende Rückstand wurde am Hochvakuum (10<sup>-2</sup> Torr) getrocknet, dann in 50 ml Aether aufgenommen und mit einer gesättigten Acetonlösung von p-Toluolsulfosäure auf pH 3 titriert. Die entstandene Emulsion wurde eingedampft und der ölige Rückstand wurde mit Pentan digeriert. Dreimalige Umkristallisation der honigartigen Masse aus Isopropanol/Pentan lieferte 7,55 g (52 %) weisses Pulver, Smp. 113 - 114°. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1370 und 1175 (R-O-SO<sub>2</sub>-R), 1165, 1120 und 1010 (R-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O (ppm): 7,05 - 7,90 (m, 8H), p-subst. -Ø; 3,84 - 4,05 (m, 2H), -CH<sub>2</sub>-OTs; 3,10 - 3,60 (m, 3H); 2,87 (s, 3H), N-CH<sub>3</sub>; 2,33 und 2,43 (je 1s, je 3H), je Ø-CH<sub>3</sub>; 1,0 - 2,2 (m, 7H).

|                       |      |   |       |   |      |   |      |   |       |
|-----------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|-------|
| $C_{23}H_{31}NS_2O_6$ | Ber. | C | 57,37 | H | 6,49 | N | 2,91 | S | 13,31 |
| (481,630)             | Gef. | C | 57,40 | H | 6,46 | N | 3,08 | S | 13,25 |

2-Methyl-6-exo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 24

1,55 g (10 mMol) Aminoalkohol 47b in 15 ml abs. Toluol wurden zu einer gut gerührten Suspension von 0,47 g (12 mMol) Kalium in 20 ml abs. Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht und anschliessend unter Eiskühlung mit 2,28 g (12 mMol) gereinigtem Tosylchlorid in 25 ml abs. Aether tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die gebildeten Salze wurden abfiltriert und beiseite gestellt. Das Filtrat wurde sofort unter Eiskühlung mit p-Toluolsulfosäure in Aceton auf pH 3 titriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Pentan digeriert und in Isopropanol/Pentan umkristallisiert. Man fasste 143 mg (3 %) weisse Plättchen, Smp. 143 - 144°. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1360 und 1180 (R-O-SO<sub>2</sub>-R), 1160, 1125 und 1010 (R-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 10,0 - 10,9 (breites s, 1H), TsOH, mit D<sub>2</sub>O austauschbar; 7,0 - 7,85 (m, 8H), p-subst. Ø; 3,75 - 4,3 (m, 2H), -CH<sub>2</sub>-OTs; 3,40 (breites s, 1H), C<sub>1</sub>-H; 2,40 - 3,10 (m, 6H),  $\overset{+}{N}$ -CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-H<sub>s</sub>, C<sub>4</sub>-H; 2,34 (s, 6H), Ø-CH<sub>3</sub>; 1,5 - 2,15 (m, 6H).

|                       |      |   |       |   |      |   |      |   |       |
|-----------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|-------|
| $C_{23}H_{31}NS_2O_6$ | Ber. | C | 57,37 | H | 6,49 | N | 2,91 | S | 13,31 |
| (481,630)             | Gef. | C | 57,17 | H | 6,56 | N | 3,12 | S | 13,44 |

2-Methyl-2-azaniatricyclo[2.2.2.1<sup>2,6</sup>]nonan-Reineckat 156

Die im obigen Versuch abfiltrierten Salze wurden in wenig Wasser gelöst. Diese Lösung wurde unter Kühlen mit Natronlauge (4 %) auf pH 9-10 gestellt und unter Rühren tropfenweise mit einer eiskalten, gesättigten Reineckesalzlösung versetzt. Nach 2 Std. Rühren wurde der feine Niederschlag filtriert (Fritte G4) und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> verblieben 3,28 g (72 %) rosafarbiges Pulver, Smp. 187-188°.

|                                                                  |      |   |       |   |      |   |       |
|------------------------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>7</sub> S <sub>4</sub> Cr | Ber. | C | 34,19 | H | 4,85 | N | 21,47 |
| (456,544)                                                        | Gef. | C | 34,43 | H | 5,06 | N | 21,24 |

2-Carbomethoxy-6-chloro-6-carboxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 89

2,65 g (10 mMol) Säurechlorid 82 wurden zu 30 ml Eiswasser getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. bei Raumtemperatur intensiv gerührt, mit Natronlauge (4 %) alkalisch gestellt und mit Aether extrahiert. Die Wasserphase wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Aether 4 Std. kontinuierlich extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Die Umkristallisation aus Benzol/Petroläther lieferte 1,85 g (75 %) kristallines Pulver, Smp. 161 - 171°. NMR.-Spektrum in DMSO/D<sub>2</sub>O (ppm): 6,65 - 6,55 (m, 2H), C<sub>7</sub>-H und C<sub>8</sub>-H; 4,85 - 5,20 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,67 (s, 3H), COOCH<sub>3</sub>; 1,7 - 3,6 (komplexes m, 5H).

|                                                    |      |   |       |   |      |   |      |
|----------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> Cl | Ber. | C | 48,89 | H | 4,92 | N | 5,70 |
| (245,662)                                          | Gef. | C | 49,00 | H | 4,98 | N | 5,73 |

2-Carbomethoxy-6-chloro-6-carbonsäuredimethylamido-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 90

2,63 g (10 mMol) Säurechlorid 82 wurden zu 20 ml einer eisgekühlten, wässrigen Lösung von Dimethylamin (40 %) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 7 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden mit verdünnter Salzsäure und anschliessend mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation des verbleibenden Oels in Aether/Pentan lieferte 1,95 g (70 %) kristallines Pulver, Smp. 150 - 151°.

IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1685 (CO, Urethan), 1640 (CO, Amid). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,10 - 6,67 (m, 2H),  $\text{C}_7\text{-H}$  und  $\text{C}_8\text{-H}$ ; 5,05 - 5,40 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 3,71 (s, 3H),  $\text{COOCH}_3$ ; 2,65 - 3,60 (m, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}$ ; 3,02 (breites s, 6H),  $\text{N-CH}_3$ ; 2,25 (breites d, 3,5 Hz, 2H),  $\text{C}_5\text{-H}_\text{S}$ .

|                                                           |      |   |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ | Ber. | C | 52,85 | H | 6,28 | N | 10,27 |
| (272,732)                                                 | Gef. | C | 52,64 | H | 6,49 | N | 10,56 |

2,6-Dicarbomethoxy-6-chloro-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 91

5,3 g (20 mMol) frisch hergestelltes Säurechlorid 82 wurden zu 50 ml eisgekühltem, abs. Methanol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in Aether aufgenommen und die Aetherlösung wurde mit gesättigter Sodalösung, anschliessend mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur 110°/0,05 Torr) lieferte 4,85 g (93 %) ölige Flüssigkeit.

sigkeit, welche nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %, 150°) aus 2 Isomeren im Verhältnis von 1 : 1 bestand. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 und 1680 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,20 - 6,60 (m, 2H),  $\text{C}_7\text{-H}$  und  $\text{C}_8\text{-H}$ ; 5,20 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,65 - 3,75 (m, 6H),  $\text{COOCH}_3$ ; 2,7 - 3,5 (m, 5H).

|                                                  |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$ | Ber. | C | 50,87 | H | 5,43 | N | 5,39 |
| (259,689)                                        | Gef. | C | 50,63 | H | 5,55 | N | 5,53 |

#### 2,6-Dicarbomethoxy-6-chloro-2-azabicyclo[2.2.2]octan 92

1,50 g (5,8 mMol) ungesättigter Chloroester 91 in 20 ml abs. Methanol wurden bei Normalbedingungen über 100 mg  $\text{PtO}_2$  hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur 125°/0,1 Torr) lieferte 1,48 g (98 %) schweres Oel. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1735 und 1680 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 4,45 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,65, 3,73 und 3,82 (3 s, total 6H),  $\text{COOCH}_3$ ; 3,15 - 3,45 (m, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_s$ ; 2,70 - 3,05 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 1,45 - 2,25 (m, 6H).

|                                                  |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Cl}$ | Ber. | C | 50,48 | H | 6,16 | N | 5,35 |
| (261,705)                                        | Gef. | C | 50,68 | H | 6,27 | N | 5,51 |

#### Druckhydrierung von 92

0,50 g Chloroester 92 in 15 ml abs. Methanol wurden 24 Std. über 100 mg  $\text{PtO}_2$  bei 60° und 60 atm hydriert. Das grün ge-

färbte Hydriergemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr (Ofentemperatur 130°/1,5 Torr) destilliert. Man fasste 0,41 g (80 %) klares Öl, das nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %, 170°) aus dem exo-Isomeren 83b und dem endo-Isomeren 83a bestand. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1735 (CO, Ester), 1700 (CO, Urethan).

|                                                 |      |   |       |   |      |
|-------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> | Ber. | C | 58,13 | H | 7,54 |
| (227,350)                                       | Gef. | C | 58,25 | H | 7,49 |

1-Methyl-2-Pyridon 93 wurde nach Org. Syntheses [50] hergestellt. Sdp. 130°/14 Torr (Lit. [50]: Sdp. 130°/14,5 Torr).

2-Methyl-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-5,6-endo-dicarbonsäureanhydrid 94

Nach der Vorschrift von H. Tomisawa [23] wurden 30 g (0,27 Mol) frisch destilliertes N-Methyl-2-pyridon 93, 52,5 g (0,53 Mol) Maleinsäureanhydrid und 30 mg Hydrochinon in 300 ml abs. Toluol 72 Std. unter Rückfluss gekocht (Stickstoffatmosphäre). Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde auf 2/3 eingengt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Benzol und Äther gewaschen. Nach dem Trocknen verblieben 21,9 g (40 %) eines schwach braunen Pulvers, Smp. 189° (Lit. [23]: Smp. 178 - 179°). IR.-Spektrum in Nujol (cm<sup>-1</sup>): 1775 (CO, Anhydrid), 1685 (CO, Laktam), 1610 (C=C). NMR.-Spektrum in CF<sub>3</sub>COOH (ppm): 6,75 - 6,90 (m, 2H), C<sub>7</sub>-H und C<sub>8</sub>-H; 5,00

(m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 4,40 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 4,13 (q, J = 8 Hz, 1H), C<sub>6</sub>-H; 3,93 (q, J = 7, 5 Hz, 1H), C<sub>5</sub>-H; 3,17 (s, 3H), CONCH<sub>3</sub>.

|                                                |      |   |       |   |      |   |      |
|------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub> | Ber. | C | 57,97 | H | 4,35 | N | 6,76 |
| (207,185)                                      | Gef. | C | 57,79 | H | 4,50 | N | 6,61 |

2-Methyl-3-oxo-5-endo-carbomethoxy-6-endo-carboxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 95a und 2-Methyl-3-oxo-5-endo-carboxy-6-endo-carbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 95b

Zu einer Methanolatlösung (bereitet aus 0,5 g blankem Natrium in 40 ml abs. Methanol) wurden 4,14 g (20 mMol) Anhydrid 94 in 50 ml abs. Methanol gegeben und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die gelbe Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde in 25 ml Wasser aufgenommen. Diese Lösung wurde unter Eiskühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und viermal mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der schaumige Rückstand wurde sublimiert (230°/0,1 Torr) und in Aceton umkristallisiert. Es verblieben 3,9 g (82 %) hygroskopisches Pulver, Smp. 144 - 147°. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1730 und 1670 (CO). NMR.-Spektrum in CF<sub>3</sub>COOH (ppm): 6,5 - 6,85 (m, 2H), C<sub>7</sub>-H und C<sub>8</sub>-H; 4,87 - 5,12 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 4,2 - 4,55 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 3,35 - 3,90 (m, 2H), C<sub>5</sub>-H und C<sub>6</sub>-H; 3,9 - 3,94 (je 1s, total 3H), COOCH<sub>3</sub>, Isomerenverhältnis 1 : 1; 3,23 und 3,14 (je 1s, total 3H), N-CH<sub>3</sub>, Isomerenverhältnis 1 : 1.

|                                                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> | Ber. | C | 55,23 | H | 5,48 | N | 5,86 |
| (239,227)                                       | Gef. | C | 55,00 | H | 5,69 | N | 5,62 |

2-Methyl-3-oxo-5-endo-carbomethoxy-6-endo-carboxy-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan 96a und 2-Methyl-3-oxo-5-endo-carboxy-6-endo-carbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 96b

1,2 g (5 mMol) Olefine 95a und 95b im Verhältnis 1 : 1 wurden in 25 ml abs. Methanol über 145 mg PtO<sub>2</sub> bei Normalbedingungen 1,5 Std. hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und eingedampft. Der schaumige Rückstand wurde über Nacht am Hochvakuum (10<sup>-2</sup> Torr) getrocknet. Umkristallisation des verbleibenden Pulvers in Aceton/Petroläther lieferte 1,0 g (80 %) kugelige Kristalle, Smp. 185 - 188°. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1730 und 1665 (CO). NMR.-Spektrum in CF<sub>3</sub>COOH (ppm): 4,30 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,83 (s, 3H), COOCH<sub>3</sub>; 3,52 (breites s, 3H), C<sub>4</sub>-H, C<sub>5</sub>-H und C<sub>6</sub>-H; 1,94 (breites s, 4H), C<sub>7</sub>-H<sub>s</sub> und C<sub>8</sub>-H<sub>s</sub>.

|                                                 |      |         |        |        |
|-------------------------------------------------|------|---------|--------|--------|
| C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> | Ber. | C 54,77 | H 6,27 | N 5,81 |
| (241,243)                                       | Gef. | C 54,52 | H 6,39 | N 5,65 |

2-Methyl-3-oxo-5-endo-6-endo-dicarboxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en 97

Nach der Vorschrift von H. Tomisawa [23] wurden 3,1 g (15 mMol) Anhydrid 94 mit 40 ml Wasser über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Die schwach gelbe Lösung wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Die Kristallisation des klebrigen Rückstandes aus Wasser lieferte 2,2 g (65 %) weisse Kristalle, Smp. 172 - 173° (Lit. [23]: Smp. 172 - 173°). IR.-Spektrum in Nujol (cm<sup>-1</sup>): 1725 und 1705 (CO, Säure), 1640 (CO, Laktam). NMR.-Spektrum in CF<sub>3</sub>COOH (ppm): 6,77 (m, 2H), C<sub>7</sub>-H und C<sub>8</sub>-H; 4,90 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 4,35 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 3,77 (2q, J = 11 Hz und 8 Hz, 2H), C<sub>5</sub>-H und C<sub>6</sub>-H;

3,20 (s, 3H), N-CH<sub>3</sub>.

|                                                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>5</sub> | Ber. | C | 53,33 | H | 4,92 | N | 6,22 |
| (225,200)                                       | Gef. | C | 53,19 | H | 5,02 | N | 6,30 |

2-Methyl-3-oxo-5-endo-6-endo-dicarbomethoxy-2-azabicyclo-  
[2.2.2]oct-7-en 98

a) Nach einer Vorschrift von H. Tomisawa [23] wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 5 ml Thionylchlorid in 30 ml abs. Methanol 1,5 g (6,7 mMol) Disäure 97 in 10 ml abs. Methanol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann auf Eis gegossen, mit Soda alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Umkristallisation aus Aether lieferte 2,7 g (80 %) glitzernde Kristalle, Smp. 116-117° (Lit. [23]: Smp. 112-113°). IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1740 (CO, Ester), 1645 (CO, Laktam). NMR.-Spektrum in C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N (ppm): 6,50 - 6,70 (m, 2H), C<sub>7</sub>-H und C<sub>8</sub>-H; 4,40 - 4,60 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,82 - 4,02 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 3,57 - 3,75 (m, 8H), C<sub>5</sub>-H, C<sub>6</sub>-H und COOCH<sub>3</sub>; 2,87 (s, 3H), N-CH<sub>3</sub>.

|                                                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> | Ber. | C | 56,92 | H | 5,97 | N | 5,53 |
| (253,254)                                       | Gef. | C | 56,78 | H | 6,12 | N | 5,71 |

b) Eine Lösung aus 0,55 g (4,6 mMol) Thionylchlorid, 1,0 g (4,2 mMol) Monoester 95 und 20 ml abs. Methanol wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann auf Eis-

wasser gegossen, mit Benzol überschichtet und mit einer gesättigten Sodalösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wurde mit Benzol und mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde über Nacht am Hochvakuum ( $10^{-2}$  Torr) getrocknet. Die Umkristallisation des klebrigen, festen Rückstandes aus Aether lieferte 985 mg (85 %) kristallines Pulver, Smp. 115 - 116°. IR.- und NMR.-Spektrum sind identisch mit den oben beschriebenen Spektren.

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ | Ber. | C | 56,92 | H | 5,97 | N | 5,53 |
| (253,254)                               | Gef. | C | 56,69 | H | 6,25 | N | 5,59 |

#### 1,1-Dicarbäthoxy-2(-3-pyridyl)-äthen 100

Nach einer Vorschrift von A. Dornow [28] wurden 70,9 g (0,66 Mol) Pyridin-3-aldehyd und 130 g (0,81 Mol) Malonsäurediäthylester in 350 ml abs. Benzol mit 1,5 ml Piperidin am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach 36 Std. war die berechnete Menge Wasser (11,9 ml) abgeschieden. Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter Salzsäure ausgezogen, die wässrige Phase wurde unter Kühlung mit Natronlauge (4 %) alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Die Benzolphase wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation lieferte nach einem kurzen Vorlauf 140,1 g (85 %) schwach gelbe Flüssigkeit, Sdp. 115 - 116°/0,1 Torr,  $n_D^{20}$  1,527. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1725 (CO).

|                    |      |   |       |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|
| $C_{13}H_{15}NO_4$ | Ber. | C | 62,64 | H | 6,07 |
| (249,266)          | Gef. | C | 62,37 | H | 6,26 |

1,1-Dicarbäthoxy-2(-3-piperidyl)-äthan 101

Eine Lösung aus 10,0 g (0,04 Mol) Pyridindiester 100 und 130 ml Aethanol wurde mit konz. Salzsäure auf pH 3 titriert, mit 0,5 g  $PtO_2$  versetzt und bei Raumtemperatur und 50 atm hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Eiswasser aufgenommen, mit Soda alkalisch gestellt und mit Aether extrahiert. Die Aetherphasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des gelben Rückstandes ergab 7,95 g (80 %) farbloses Oel, Sdp.  $_{125}^{125} - 126^\circ / 0,3$  Torr,  $n_D^{20}$  1,464. IR.-Spektrum in  $CH_2Cl_2$  ( $cm^{-1}$ ): 1730 (CO).

|                    |      |   |       |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|
| $C_{13}H_{23}NO_4$ | Ber. | C | 60,68 | H | 9,01 |
| (257,330)          | Gef. | C | 60,40 | H | 9,16 |

1,1-Dicarbäthoxy-2[-3(-1-benzyl)-piperidyl]-äthan 102

Zu 6,0 g (23,3 mMol) Piperidinester 101 in 20 ml Acetonitril wurden gleichzeitig aus 2 Tropftrichtern 2,2 ml Pyridin in 20 ml Acetonitril und 4,5 g (26,3 mMol) Benzylbromid in 20 ml Acetonitril getropft. Die Reaktionslösung wurde 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, dann auf Eis gegossen, mit Natronlauge (4 %) alkalisch gestellt und mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden mit wenig Wasser

gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur  $160^\circ/0,01$  Torr) lieferte 6,2 g (75 %) klares Öl,  $n_D^{20}$  1,503, das sich mit der Zeit braun verfärbte. IR.-Spektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1730 (CO).

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ | Ber. | C | 69,13 | H | 8,41 | N | 4,03 |
| (347,455)                               | Gef. | C | 69,15 | H | 8,46 | N | 4,29 |

2-Carbäthoxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en 113

In Anlehnung an die Vorschriften von G. Krow [32] und M.P. Cava [33] wurden in 960 ml abs. Benzol 24 g (0,17 Mol) Bortrifluorid-Aetherat und 144 g (0,6 Mol) Methylendiuretan 111 [51] gelöst, zum Rückfluss erhitzt und 48,2 g (0,6 Mol) Cyclohexa-1,3-dien [52] in 45 Min. zugetropft. Die Lösung wurde noch 2 Std. unter Rückfluss gekocht, anschliessend abgekühlt, zweimal mit 200 ml gesättigter Bicarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation des Rückstandes (120,6 g) über eine kurze Vigreux-Kolonne lieferte 29,6 g (27 %) farblose Flüssigkeit, Sdp.  $81 - 83^\circ/0,9$  Torr,  $n_D^{20}$  1,490 (Lit. [33]: Sdp.  $80 - 83^\circ$ ). IR.-Spektrum, Film ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1685 (CO).

endo- und exo-2-Carbäthoxy-5,6-epoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 114 und 115

a) Nach einer abgeänderten Vorschrift von J. De Graw [32]

wurden zu 64,2 g (0,354 Mol) Olefin 113 in 1,4 l abs. Methylenchlorid 93,4 g (0,542 Mol) m-Chlorperbenzoesäure (85 % aktiver Sauerstoff) gegeben. Nach 72 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wurde die weisse Suspension mit 1,1 l Sulfitlösung (2 %) versetzt und gut gerührt (1 Std.). Die untere Phase wurde mit 570 ml Natronlauge (10 %) und zweimal mit je 1 l Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Nach gaschromatographischer Analyse (Se 30, 1 %, 120°) bestand das Rohprodukt (65,1 g, 93 %) aus 10 % Olefin 113, 30 % endo-Epoxyd 114 und 60 % exo-Epoxyd 115. Das Gemisch wurde über eine Drehbandkolonne (Kolonnenlänge 75 cm, Rücklaufverhältnis 1 : 30) so lange destilliert, bis im Rückstand nur noch das exo-Epoxyd 115 nachweisbar war. Letzteres wurde über eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert. Auf diese Weise wurden neben 27 g Mischfraktionen 10,6 g (15 %) reines endo-Epoxyd 114 und 20,45 g (29 %) reines exo-Epoxyd 115 erhalten.

b) 44,0 g (0,243 Mol) Olefin 113 und 69,0 g (0,34 Mol) m-Chlorperbenzoesäure (85 % aktiver Sauerstoff) wurden in 1 l Chloroform 66 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Zugabe von weiteren 41,0 g (0,2 Mol) Perbenzoesäure wurde das Reaktionsgemisch erneut 24 Std. gerührt und wie oben aufgearbeitet. Nach gaschromatographischer Analyse (Se 30, 1 %, 120°) bestand das Rohprodukt (59 g) aus gleichen Anteilen endo- und exo-Epoxyd 114 und 115.

Die säulenchromatographische Auftrennung (2 kg Kieselgel, Eluation mit Petroläther/Aether 5 : 1) ergab nebst 8,94 g Isomerengemisch 18,8 g (40 %) reines endo-Epoxyd 114 und 16,9 g (35 %) reines exo-Epoxyd 115.

endo-Isomeres 114: Sdp. 103 - 104°/1 Torr (Lit. [32]: Sdp. 110 - 112°/1 Torr). IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 4,3 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 4,05 (q,  $J = 7$  Hz, 2H),  $\text{COOCH}_2\text{-}$ ; 3,23 (d, 2H),  $\text{C}_5\text{-H}$  und  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,28 (q,  $J = 5$  Hz, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_\text{S}$ ; 2,30 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 1,40 - 1,90 (m, 4H); 1,22 (t, 3H),  $\text{-CH}_3$ .

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ | Ber. | C | 60,90 | H | 7,67 | N | 7,10 |
| (197,234)                               | Gef. | C | 61,03 | H | 7,51 | N | 7,28 |

exo-Isomeres 115: Sdp. 113-114°/1 Torr (Lit. [32]: Sdp. 123 - 124°/1 Torr). IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1680 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 4,3 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 4,05 (q,  $J = 7$  Hz, 2H),  $\text{COOCH}_2\text{-}$ ; 3,24 (q,  $J = 10$  Hz, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_\text{S}$ ; 3,22 (m, 2H),  $\text{C}_5\text{-H}$  und  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 2,25 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 1,5 - 1,8 (m, 4H); 1,20 (t, 3H),  $\text{-CH}_3$ .

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ | Ber. | C | 60,90 | H | 7,67 | N | 7,10 |
| (197,234)                               | Gef. | C | 60,88 | H | 7,72 | N | 6,96 |

exo- und endo-2-Carboäthoxy-5-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]-octan 116

Nach der Vorschrift von G. Krow [34] wurden 39,5 g (0,21 Mol) Olefin 113 in eine Suspension aus 82,7 g (0,25 Mol)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , 200 ml THF und 200 ml Wasser eingetragen. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde 19 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die nun klare, farblose Lösung wurde unter Eiskühlung mit 200 ml Natronlauge (3 %), dann mit 37,3 g  $\text{NaBH}_4$  in 400 ml Natron-

lauge (3 %) versetzt. Nach 10 Min. Rühren wurde vom gebildeten Quecksilber abdekantiert, mit Kochsalz gesättigt und mit Aether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation über eine kurze Vigreux-Kolonne lieferte 34,3 g (78 %) farbloses Öl, Sdp. 147 - 148°/ 1 Torr. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 (OH frei), 3340 (breit, OH assoz.), 1670 (CO).

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ | Ber. | C | 60,28 | H | 8,60 | N | 7,03 |
| (199,250)                               | Gef. | C | 59,99 | H | 8,71 | N | 7,04 |

# 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en 117

In Anlehnung an die Vorschrift von Cava [33] wurden 6,25 g (34 mMol) Urethan 113 in 50 ml abs. THF zu einer Suspension von 2,5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 40 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 150 ml Aether wurden unter Eiskühlung 10 ml Natronlauge (4 %) zugetropft. Nach 30 Min. Rühren wurde der körnige Niederschlag abfiltriert und mit Aether gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation des gelben Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur 95°/11 Torr) lieferte 4,1 g (90 %) leicht bewegliche Flüssigkeit. IR.-Spektrum, Film ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3050 und 705 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 2795 (Bohlmann). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,2 - 6,4 (m, 2H),  $\text{C}_5\text{-H}$  und  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,15 - 3,4 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 2,90 - 3,15 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 2,15 - 2,6 (m, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_\text{S}$ ; 2,20 (s, 3H),  $\text{N-CH}_3$ ; 1,1 - 2,1 (m, 4H).

Methiodid (Aceton): Smp. 224 - 225°. NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 6,4 - 6,9 (m, 2H),  $\text{C}_6\text{-H}$  und  $\text{C}_5\text{-H}$ ; 4,6 - 4,9 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,60 und 3,30 (je 1s, je 3H),  $\text{N-(CH}_3)_2$ ; 2,33 - 3,30 (m, 3H); 1,25 - 2,20 (m, 4H).

|                                    |      |   |       |   |      |   |      |
|------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NI}$ | Ber. | C | 40,76 | H | 6,08 | N | 5,28 |
| (265,138)                          | Gef. | C | 40,50 | H | 6,23 | N | 5,43 |

Pikrat (EtOH): Smp. 250 - 251° (Lit. [33]: Smp. 248-250°).

|                                                  |      |   |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$ | Ber. | C | 47,73 | H | 4,58 | N | 15,90 |
| (352,303)                                        | Gef. | C | 47,99 | H | 4,52 | N | 16,08 |

2-Methyl-6-exo-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 108

Analog der Vorschrift von J. De Graw [32] wurde zu einer gut gerührten Suspension von 14,9 g  $\text{LiAlH}_4$  in 470 ml abs. THF eine Lösung von 19,7 g (0,1 Mol) exo-Epoxyd 115 in 230 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht, anschliessend mit 500 ml Aether, dann unter Eiskühlung tropfenweise mit 59 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 2 Std. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert und mit 450 ml Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation des Rückstandes über eine kurze Vigreux-Kolonnen lieferte 10,9 g (75 %) farbloses, viskoses Öl, Sdp. 87 - 88°/10 Torr. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (breit, OH assoz.), 2800 und 2780 (Bohlmann). Auch sehr verdünnte Lösungen zeigen keine freie OH-Bande. NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 3,60 (m, 1H),  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,00 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 2,28 (s, 3H),  $\text{N-CH}_3$ ; 1,8 - 2,4 (m, 2H); 1,1 - 2,1

(m, 7H); 3,85 (s, 1H), mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH.

|                                   |      |         |         |        |
|-----------------------------------|------|---------|---------|--------|
| C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO | Ber. | C 68,04 | H 10,71 | N 9,92 |
| (141,214)                         | Gef. | C 67,89 | H 10,80 | N 9,78 |

Pikrat (EtOH): Smp. 268-270° (Lit. [32]: Smp. 269-272°).

|                                                               |      |         |        |         |
|---------------------------------------------------------------|------|---------|--------|---------|
| C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> | Ber. | C 45,40 | H 4,90 | N 15,13 |
| (370,318)                                                     | Gef. | C 45,61 | H 5,11 | N 14,96 |

#### 2-Methyl-6-exo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 144

2,1 g (15 mMol) Aminoalkohol 108 in 30 ml abs. Toluol wurden zu 1,2 g (24 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (30 %) in 30 ml abs. Toluol getropft. Dieses Gemisch wurde in einer Stickstoffatmosphäre 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Das gebildete Gel wurde unter Eiskühlung tropfenweise mit 4,8 g (25 mMol) gereinigtem Tosylchlorid in 70 ml abs. Aether versetzt und 18 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Das eiskühlte Reaktionsgemisch wurde tropfenweise mit p-Toluolsulfosäure in Aceton angesäuert und mit Eiswasser extrahiert. Die Wasserphasen wurden mit Natronlauge (10 %) auf pH 10 gebracht und mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden umgehend mit p-Toluolsulfosäure in Aceton schwach angesäuert (pH 4) und eingedampft. Das verbleibende Öl wurde in Pentan digeriert und die honigartige Masse wurde dreimal in Isopropanol/Pentan umkristallisiert. Man fasste 5,47 g (78 %) schuppenartige Plättchen, Smp. 165 - 166°. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1375 und 1180 (R-OTs), 1160, 1125, 1035 und 1010 (R-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (ppm): 10,0 - 10,9 (m, 1H), mit D<sub>2</sub>O austauschbar), TsOH; 6,90 - 7,80 (m, 8H),

p-subst.-Ø; 4,5 - 4,9 (m, 1H), C<sub>6</sub>-H; 3,55 - 4,1 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,40 (m, 1H); C<sub>4</sub>-H; 2,4 - 3,1 (m, 5H), C<sub>3</sub>-H<sub>s</sub> und N-CH<sub>3</sub>; 2,30 und 2,40 (je 1s, je 3H), Ø-CH<sub>3</sub>; 1,3 - 2,2 (m, 6H).

|                                                                |      |   |       |   |      |   |      |   |       |
|----------------------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|-------|
| C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NS <sub>2</sub> O <sub>6</sub> | Ber. | C | 56,52 | H | 6,25 | N | 3,00 | S | 13,71 |
| (476,603)                                                      | Gef. | C | 56,67 | H | 6,23 | N | 2,82 | S | 13,80 |

# 2-Methyl-5-endo-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 109

Analog der Vorschrift von J. De Graw [32] wurde zu einer gut gerührten Suspension von 13,55 g LiAlH<sub>4</sub> in 420 ml abs. THF 18,8 g (93,5 mMol) endo-Epoxyd<sup>114</sup> in 210 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde in einer Stickstoffatmosphäre 15 Std. unter Rückfluss gekocht, anschliessend mit 500 ml Aether und unter Eiskühlung tropfenweise mit 80 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 2 Std. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert und mit 500 ml Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation des Rückstandes über eine kurze Vigreux-Kolonne lieferte 9,95 g (75 %) eines hochviskosen Oels, Sdp. 109 - 111°/10 Torr, welches zu einem weissen Festkörper erstarrte, Smp. 35 - 38°. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3600 (OH frei), 3400 (breit, OH assoz.), 2800 (Bohlmann). Sehr verdünnte Lösungen zeigen bei 3600 cm<sup>-1</sup> eine starke Absorption der freien OH-Bande. NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (ppm): 4,0 (m, 1H), C<sub>5</sub>-H; 3,55 (s, 1H), mit D<sub>2</sub>O austauschbar, OH; 3,0 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 2,1 - 2,7 (m, 3H); 2,20 (s, 3H), N-CH<sub>3</sub>; 1,1 - 2,0 (m, 6H).

|                                   |      |   |       |   |       |   |      |
|-----------------------------------|------|---|-------|---|-------|---|------|
| C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> NO | Ber. | C | 68,04 | H | 10,71 | N | 9,92 |
| (141,214)                         | Gef. | C | 67,93 | H | 10,78 | N | 9,78 |

Pikrat (EtOH): Smp. 260 - 262° (Lit. [32]: Smp. 260 - 262°).

|                      |      |   |       |   |      |   |       |
|----------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $C_{14}H_{18}N_4O_8$ | Ber. | C | 45,40 | H | 4,90 | N | 15,13 |
| (370,318)            | Gef. | C | 45,68 | H | 5,17 | N | 15,24 |

2-Methyl-5-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 29

5,85 g (41,5 mMol) Aminoalkohol 109 in 50 ml abs. Toluol wurden in einer Stickstoffatmosphäre zu einer intensiv gerührten, siedenden Suspension von 1,94 g (50 mMol) blankem, pulverisiertem Kalium in 30 ml abs. Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend unter Eiskühlung tropfenweise mit 9,45 g (49,5 mMol) gereinigtem Tosylchlorid in 50 ml abs. Aether versetzt. Ueber Nacht wurde das Gemisch bei Zimmertemperatur gut gerührt. Die gebildeten Salze wurden abfiltriert und das Filtrat wurde mit einer gesättigten Lösung von p-Toluolsulfosäure in Aceton auf pH 4 titriert. Die orange Emulsion wurde unter vermindertem Druck eingedampft und das verbleibende Öl wurde am Hochvakuum getrocknet. Nach dem Digerieren in Pentan wurde die honigartige Masse dreimal in Isopropanol/Pentan umkristallisiert. Man fasste 11,05 g (57 %) feines, weisses Pulver, Smp. 148 - 149°. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1365 und 1175 (R-OTs), 1165, 1120, 1030 und 1010 (R-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 10,1 - 11,0 (breites s, 1H), mit D<sub>2</sub>O austauschbar, TsOH; 6,9 - 7,7 (m, 8H), p-subst.-Ø; 4,5 - 5,0 (m, 1H), C<sub>5</sub>-H; 3,5 - 4,0 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 3,15 - 3,35 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 2,45 - 3,0 (m, 5H), C<sub>3</sub>-H und N-CH<sub>3</sub>; 2,31 und 2,39 (je 1s, total 6H) Ø-CH<sub>3</sub>; 1,3 - 2,5 (m, 6H).

|                       |      |   |       |   |      |   |      |   |       |
|-----------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|-------|
| $C_{22}H_{29}NS_2O_6$ | Ber. | C | 56,52 | H | 6,25 | N | 3,00 | S | 13,71 |
| (467,603)             | Gef. | C | 56,67 | H | 6,32 | N | 2,94 | S | 13,85 |

2-Methyl-5-exo-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 110

Nach einer abgeänderten Vorschrift von G. Krow [34] wurden 32,5 g (0,16 Mol) Urethan 116 in 100 ml abs. THF zu einer gut gerührten Suspension von 20,8 g  $LiAlH_4$  in 200 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht, dann mit 300 ml Aether und anschliessend unter Eiskühlung tropfenweise mit 84 ml Natronlauge versetzt. Nach 1 Std. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Aether und Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Es verblieben 21,4 g (93 %) eines viskosen, leicht gelben Oels. Das gaschromatographisch (Carbowax 3 %, 120°) ermittelte exo/endo-Isomerenverhältnis betrug 3 : 2.

21,3 g rohes Epimerengemisch wurden bei 0,1 Torr über eine 75 cm lange Drehbandkolonne (Rücklaufverhältnis ca. 30 : 1) destilliert. Dabei wurden bei 77° insgesamt 4,9 g (23 %) reiner exo-Alkohol 110 gefasst (spätere Fraktionen waren Mischfraktionen), der langsam erstarrte. Aus Isopropanol/Pentan Smp. 54 - 55°. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 3600 (OH frei), 3400 (breit, OH assoz.), 2800 (Bohlmann). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 3,7 - 4,05 (m, 1H),  $C_5$ -H; 3,38 (s, 1H), mit  $D_2O$  austauschbar, OH; 3,10 (d, J = 11 Hz, 1H),  $C_1$ -H; 2,3 - 2,6 (m, 3H); 2,30 (s, 3H),  $N-CH_3$ ; 1,2 - 2,0 (m, 6H).

|               |      |   |       |   |       |   |      |
|---------------|------|---|-------|---|-------|---|------|
| $C_8H_{15}NO$ | Ber. | C | 68,04 | H | 10,71 | N | 9,92 |
| (141,214)     | Gef. | C | 68,00 | H | 10,85 | N | 9,92 |

Pikrat (EtOH): Smp. 263 - 265°.

|                      |      |   |       |   |      |   |       |
|----------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $C_{14}H_{18}N_4O_8$ | Ber. | C | 45,40 | H | 4,90 | N | 15,13 |
| (370, 318)           | Gef. | C | 45,26 | H | 4,83 | N | 14,89 |

2-Methyl-5-exo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 30

2,5 g (17,7 mMol) Aminoalkohol 110 in 12 ml abs. Pyridin wurden portionenweise mit 3,8 g (20 mMol) gereinigtem Tosylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen und auf die gleiche Art wie 21 aufgearbeitet. Umkristallisation aus Aether/Pentan lieferte 4,95 g (64 %) weisses Pulver, Smp. 118 - 119°. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1370 und 1180 (R-OTs), 1165, 1125 und 1010 (R-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 10 - 11 (m, 1H), HOTs; 7,05 - 7,85 (m, 8H), p-subst. Ø; 4,40 - 5,0 (m, 1H), C<sub>5</sub>-H; 4,53 - 4,05 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 2,53 - 3,50 (komplexes m, 6H), C<sub>4</sub>-H, C<sub>3</sub>-H<sub>S</sub>, N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>; 2,34 und 2,43 (je 1s, je 3H), je Ø-CH<sub>3</sub>; 1,2 - 2,3 (m, 6H).

|                       |      |   |       |   |      |   |      |   |       |
|-----------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|-------|
| $C_{22}H_{29}NS_2O_6$ | Ber. | C | 56,52 | H | 6,23 | N | 3,00 | S | 13,71 |
| (467,603)             | Gef. | C | 56,33 | H | 6,17 | N | 2,75 | S | 13,89 |

Cyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester 119

a) 240 g (1,9 Mol) Cyclohex-3-en-1-carbonsäure (Fluka),

600 ml abs. Methanol und 9 ml Schwefelsäure (98 %) wurden 6 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abdampfen des Methanols wurde der Rückstand mit 1 l Eiswasser versetzt, mit fester Soda auf pH 9 gestellt und mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherauszüge wurden mit Wasser neutral gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes lieferte 233,2 g (87 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 67 - 68°/11 Torr (Lit. [54]: Sdp. 72°/15 Torr).

b) 60 g (0,49 Mol) Cyclohex-3-en-1-carbonsäure (Fluka) wurden in 100 ml Aether gelöst und so lange tropfenweise mit einer ätherischen Diazomethanlösung versetzt, bis die Stickstoffentwicklung nachliess und die Lösung eine gelbe Färbung beibehielt. Die Destillation des eingedampften Rückstandes über eine kurze Vigreux-Kolonne ergab 61,0 g (86 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 68°/ 11 Torr (Lit. [54]: Sdp. 72°/ 15 Torr). IR.-Spektrum, Film ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 (CO).

|                                     |      |   |       |   |      |
|-------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ | Ber. | C | 68,53 | H | 8,63 |
| (140,102)                           | Gef. | C | 68,50 | H | 8,53 |

### 3-Carbomethoxy-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan 120

In Anlehnung an die Vorschrift von J.W. Huffman [15] wurden zu 20,0 g (0,14 Mol) des ungesättigten Esters 119 in 150 ml Chloroform unter Rühren portionenweise 31,4 g (0,15 Mol) m-Chlorperbenzoesäure (85 % aktiver Sauerstoff) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. weitergerührt, mit 30 ml gesättigter Natriumsulfit-Lösung versetzt und an-

schliessend mit gesättigter Bicarbonat-Lösung auf pH 9 gestellt. Nach 30 Min. Rühren wurden beide Phasen klar. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes lieferte 19,6 g (89 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 58 - 59°/0,25 Torr,  $n_D^{20}$  1,461 (Lit. [15]: Sdp. 60 - 62°/0,1 Torr). Das gaschromatographisch (Carbowax 10 %, 180°) ermittelte cis/trans-Isomerenverhältnis betrug 2 zu 5 und veränderte sich nicht wesentlich bei Verwendung von Aether oder Methylenchlorid als Lösungsmittel [35]. IR.-Spektrum, Film ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1740 (CO).

|                                     |      |   |       |   |      |
|-------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ | Ber. | C | 61,52 | H | 7,74 |
| (156,181)                           | Gef. | C | 61,41 | H | 7,79 |

2-Benzyl-3-oxo-6-endo-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 121

Nach der Vorschrift von J.W. Huffman [15] wurde eine Lösung von 13,0 g (74 mMol) Epoxyd 120 (Isomerengemisch), 9,0 g (84 mMol) Benzylamin und 33 ml abs. Aethanol während 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und das hellgelbe Öl wurde 2 Std. bei 150°, dann 1 Std. bei 195° gerührt. Die honigartige Masse wurde in 40 ml Methanol gelöst und mit 40 ml Natronlauge (10 %) 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser neutral gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das gelbe Öl wurde in Pentan digeriert, in 30 ml Benzol aufgenommen und mit 10 ml Petroläther versetzt. Es kristallisierten 13,6 g (70 %) feine Nadeln, Smp. 101°

(Lit. [15]: Smp. 97 - 99°). IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3610 (OH frei), 3400 (breit, OH assoz.), 1655 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 7,24 (s, 5H),  $-\phi$ ; 4,45 (s, 2H),  $\text{N-CH}_2-\phi$ ; 3,85 (m, 1H),  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,3 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,23 (s, 1H), mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, OH; 2,5 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 1,2 - 2,3 (m, 6H).

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ | Ber. | C | 72,70 | H | 7,40 | N | 6,05 |
| (231,295)                               | Gef. | C | 72,73 | H | 7,63 | N | 6,03 |

2-Benzyl-3-oxo-6-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 38

Nach der Vorschrift von J.W. Huffman [15] wurden in eine Lösung von 74,0 g (0,388 Mol) gereinigtem Tosylchlorid in 400 ml abs. Pyridin portionenweise 74,0 g (0,32 Mol) Amidoalkohol 121 eingetragen. Die Reaktionsmischung wurde 24 Std. gerührt, dann auf Eiswasser (1 l) gegossen, 10 Min. gerührt und filtriert. Der Niederschlag wurde mit 500 ml Eiswasser gewaschen und in Methanol umkristallisiert. Man fasste 79,8 g (62 %) kristallines Pulver, Smp. 150 - 151° (Lit. [15]: Smp. 151 - 153°). IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1665 (CO), 1365, 1190 und 1180 (R-OTs). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 7,47 (q,  $J = 9$  Hz, 4H), p-subst.  $\phi$ ; 7,30 (s, 5H), mono-subst.- $\phi$ ; 4,47 (q,  $J = 14$  Hz, 2H),  $\text{N-CH}_2-\phi$ ; 4,15 - 4,40 (m, 1H),  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,4 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 2,35 - 2,65 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 2,43 (s, 3H),  $\phi\text{-CH}_3$ ; 1,3 - 2,3 (m, 6H).

|                                                 |      |   |       |   |      |   |      |   |      |
|-------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ | Ber. | C | 65,43 | H | 6,01 | N | 3,63 | S | 8,32 |
| (385,482)                                       | Gef. | C | 65,32 | H | 5,94 | N | 3,88 | S | 8,22 |

2-Benzyl-6-endo-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 122

30,0 g (0,13 Mol) Laktam 121 in 200 ml abs. THF wurden während 45 Min. zu einer gut gerührten Suspension von 16,3 g  $\text{LiAlH}_4$  und 150 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht und unter Eiskühlung mit 500 ml Aether, dann tropfenweise mit 66 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 2 Std. Rühren wurde der weisse, körnige Niederschlag abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Kristallisation des zum Teil erstarrten Rückstandes aus Aether/Petroläther lieferte 19,0 g (68 %) weisse Nadeln, Smp. 77 - 78°. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3610 (OH frei), 3440 (breit, OH assoz.), 2820 und 2760 (Bohlmann). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 7,12 (s, 5H), -Ø; 3,90 - 4,20 (m, 1H),  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,65 (s, 2H),  $\text{N-CH}_2\text{-Ø}$ ; 2,4 - 2,8 (m, 3H),  $\text{C}_1\text{-H}$  und  $\text{C}_3\text{-H}_s$ ; 1,2 - 2,2 (m, 7H); 1,66 (s, 1H), mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, OH.

|                                       |      |   |       |   |      |   |      |
|---------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ | Ber. | C | 77,38 | H | 8,81 | N | 6,45 |
| (217,312)                             | Gef. | C | 77,58 | H | 9,05 | N | 6,39 |

6-endo-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 123

18,0 g (83 mMol) Aminoalkohol 122 wurden in 210 ml abs. Methanol über 3,3 g Palladium-Kohle (10 %) unter Normalbedingungen 5 Std. hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das viskose Produkt wurde in Pentan digeriert und der pulverige Rück-

stand wurde in Aether umkristallisiert. Man fasste 8,38 g (80 %) kristallines Pulver, Smp. 101 - 102°. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 (OH frei), 3330 und 3130 (breit, OH und NH assoz.). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$  (ppm): 4,0 (m, 1H),  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 2,85 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 2,70 (m, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_\text{S}$ ; 1,2 - 2,3 (m, 7H).

|                                    |      |         |         |         |
|------------------------------------|------|---------|---------|---------|
| $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$ | Ber. | C 66,11 | H 10,30 | N 11,01 |
| (127,187)                          | Gef. | C 65,87 | H 10,31 | N 10,75 |

2-Methyl-3-oxo-6-endo-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 125

11,2 g (72 mMol) Epoxyd 120 (Isomerengemisch), 7,4 g (80 mMol) äthanolische Methylaminlösung (33 %) und 15 ml abs. Aethanol wurden 15 Std. im Bombenrohr auf 80° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft und 2 Std. auf 150° und 1 Std. auf 180° erhitzt. Das gelbe Öl wurde mit 40 ml Aethanol und mit 40 ml Natronlauge (10 %) versetzt und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (5,3 g) wurde bei 100°/0,5 Torr zweimal sublimiert und aus Aether umkristallisiert. Man fasste 3,95 g (36 %) lange, dicke Nadeln, Smp. 111 - 112°. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 (OH frei), 3400 (breit, OH assoz.), 1640 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 4,1 (m, 1H),  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,35 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,00 (s, 1H), mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, OH; 2,90 (s, 3H), CO-N- $\text{CH}_3$ ; 2,43 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 1,2 - 2,3 (m, 6H).

|                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_8H_{13}NO_2$ | Ber. | C | 61,91 | H | 8,44 | N | 9,03 |
| (155,197)       | Gef. | C | 61,79 | H | 8,34 | N | 9,25 |

2-Methyl-3-oxo-6-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 153

In eine Lösung von 3,8 g (20 mMol) Tosylchlorid in 16 ml abs. Pyridin wurden bei Raumtemperatur 3,0 g (19,3 mMol) Amidoalkohol 125 zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 Std. stehen gelassen, auf Eis gegossen, kurz gerührt und mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Das schwach gelbe Öl wurde in Pentan digeriert. Umkristallisation des pulverigen Rückstandes aus Aether/Pentan lieferte 3,45 g (60 %) kristallines Pulver, Smp. 86 - 87°. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1665 (CO), 1370, 1190 und 1180 (R-OTs). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 7,58 (q, J = 8,5 Hz, 4H), p-subst.-Ø; 4,65 (m, 1H),  $C_6$ -H; 3,60 (m, 1H),  $C_1$ -H; 2,90 (s, 3H), N- $CH_3$ ; 2,43 (s, 3H), Ø- $CH_3$ ; 2,4 (m, 1H),  $C_4$ -H; 1,5 - 2,2 (m, 6H).

|                     |      |   |       |   |      |   |      |   |       |
|---------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|-------|
| $C_{15}H_{19}NO_4S$ | Ber. | C | 58,24 | H | 6,19 | N | 4,53 | S | 10,36 |
| (309,384)           | Gef. | C | 58,44 | H | 6,38 | N | 4,81 | S | 10,09 |

2-Methyl-6-endo-hydroxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 107

a) 4,56g(36 mMol) Aminoalkohol 123 wurden in 100 ml Methanol und 13,5 g Formalin (38 %) über 5 g Palladium-Kohle (10 %) 6 Std. unter Normalbedingungen hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der noch Formalin enthaltende Rückstand wurde in

Methanol aufgenommen und diese Lösung wurde erneut eingedampft. Die Destillation im Kugelrohr (Orontemperatur 100°/0,5 Torr) lieferte 4,89 g (96 %) einer hochviskosen Masse, die bei ca. 10° erstarrte. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 (OH frei), 3350 (breit, OH assoz.), 2800 und 2710 (Bohlmann). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 4,00 - 4,20 (m, 1H),  $\text{C}_6\text{-H}$ ; 3,30 (s, 1H), mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, OH; 2,75 - 3,1 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 2,3 - 2,7 (m, 2H),  $\text{C}_3\text{-H}_2$ ; 2,76 (s, 3H),  $\text{N-CH}_3$ ; 1,2 - 2,2 (m, 7H).

|                                    |      |   |       |   |       |   |      |
|------------------------------------|------|---|-------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$ | Ber. | C | 68,04 | H | 10,71 | N | 9,92 |
| (141,214)                          | Gef. | C | 67,79 | H | 10,76 | N | 9,82 |

Fikrat (EtOH): Smp. 246-247°

|                                                  |      |   |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_8$ | Ber. | C | 54,40 | H | 4,90 | N | 15,13 |
| (370,318)                                        | Gef. | C | 45,53 | H | 5,12 | N | 14,89 |

Hydrochlorid (EtOH/Aether): Smp. 205-206°

b) 4,2 g (27 mmol) Laktam 125 in 15 ml abs. THF wurden zu einer Suspension von 3 g  $\text{LiAlH}_4$  und 20 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss gekocht und unter Eiskühlung mit 100 ml Aether und anschließend tropfenweise mit 12 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 1 Std. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert und das noch  $\text{Me}_2\text{SO}$  getrocknete Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Benzol aufgenommen und diese Lösung wurde erneut eingedampft. Nach der Destillation im Kugelrohr (Orontemperatur 95°/0,5 Torr) wurden 3,36 g (90 %) viskoses Öl gefasst.

|               |      |   |       |   |       |   |      |
|---------------|------|---|-------|---|-------|---|------|
| $C_8H_{15}NO$ | Ber. | C | 68,04 | H | 10,71 | N | 9,92 |
| (141,214)     | Gef. | C | 67,82 | H | 10,80 | N | 9,79 |

Pikrat (EtOH): Smp. 246-248°

2-Methoxy-N-methylbenzylamin 128

Nach der Vorschrift von A. Weiss [6] wurden 48,5 g (0,36 Mol) frisch destillierter orto-Methoxybenzaldehyd in 43,5 g (0,5 Mol) einer aethanolischen Methylaminlösung (33 %) bei Normalbedingungen über 430 mg  $PtO_2$  hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Die Destillation des Rückstandes lieferte 50,0 g (93 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 103 - 105°/ 10 Torr (Lit. [6]: Sdp. 104 - 105°/ 12 Torr). IR.-Spektrum, Film ( $cm^{-1}$ ): 3330 (NH).

|               |      |   |       |   |      |   |      |
|---------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_9H_{13}NO$ | Ber. | C | 71,49 | H | 8,67 | N | 9,26 |
| (151,209)     | Gef. | C | 71,32 | H | 8,70 | N | 9,31 |

Pikrat (EtOH): Smp. 134 - 135°.

2-Methyl-5-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan 126

a) 1,23 g (8,75 mMol) endo-Alkohol 109 in 10 ml abs. oxydationsbeständigem Aceton wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit 1,56 ml Chromsäure [53] versetzt. Nach 5 Min. Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und kontinuierlich mit Aether extrahiert. Die Aetherphase wurde

über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur  $105^\circ/0,1$  Torr) lieferte 1,08 g (85 %) viskose Flüssigkeit.

Hydrochlorid ( $\text{CHCl}_3/\text{Aether}$ ): Smp.  $173 - 175^\circ$ . IR.-Spektrum, KBr-Pille ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1705 (CO).

|                                      |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOCl}$ | Ber. | C | 54,70 | H | 8,03 | N | 7,97 |
| (175,659)                            | Gef. | C | 54,94 | H | 8,27 | N | 8,01 |

Pikrat (EtOH): Smp.  $193 - 195^\circ$  (Lit. [32]: Smp.  $192 - 194^\circ$ ).

|                                                  |      |   |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$ | Ber. | C | 45,66 | H | 4,38 | N | 15,21 |
| (368,302)                                        | Gef. | C | 45,50 | H | 4,35 | N | 15,37 |

b) Nach obiger Vorschrift wurden die Alkohole 109 und 110 als Epimerengemisch eingesetzt und das Keton 126 in 78 % Ausbeute erhalten.

Hydrochlorid ( $\text{CHCl}_3/\text{Aether}$ ): Smp.  $172 - 174^\circ$ .

|                                      |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NOCl}$ | Ber. | C | 54,70 | H | 8,03 | N | 7,97 |
| (175,659)                            | Gef. | C | 54,87 | H | 8,19 | N | 7,86 |

c) In Anlehnung an die Vorschrift von Page und Pinder [36] wurden zu ca. 300 ml flüssigem Ammoniak 21,6 g (0,143 Mol) frisch destilliertes 2-Methoxy-N-methylbenzylamin 128 in 100 ml Aether getropft. Innerhalb von 15 - 20 Min. wurden

portionenweise 5,0 g (0,715 Mol) kleingeschnittenes Lithium zugegeben. Das tiefblaue Reaktionsgemisch wurde noch ca. 10 Min. bei  $-70^{\circ}$  gerührt und anschliessend wurden während 15 Min. 45 ml Aethanol zugetropft. Die Kühlung wurde entfernt und 144 ml abs. Aethanol wurden so rasch zugetropft wie Ammoniak verdampfte. Nach 2 Std. wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 170 ml Wasser versetzt. Die Wasserphase wurde abgetrennt und zweimal mit Aether ausgezogen. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingedampft und der Rückstand wurde mit 150 ml verdünnter Salzsäure (4 %) 1,5 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die schwach gelbe Lösung wurde unter Eiskühlung mit Soda alkalisch gestellt, mit Kochsalz gesättigt und 4 Tage kontinuierlich mit Aether extrahiert. Die Wasserphase wurde mit Soda und mit Kalilauge stark alkalisch gestellt und erneut 3 Tage kontinuierlich mit Aether extrahiert. Die beiden Ätherphasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des rotbraunen Rückstandes (15,8 g) lieferte 5,2 g (26 %) schwach gelbes Öl, das sich rasch dunkel färbte, Sdp.  $94 - 96^{\circ}/11$  Torr (Lit. [36] = Sdp.  $93 - 95^{\circ}/10$  Torr). Das IR.-Spektrum zeigte die Anwesenheit eines ungesättigten Ketons ( $1680\text{ cm}^{-1}$ ) als Nebenprodukt (ca. 40 %). Fraktionierte Umkristallisation des Pikrates aus Aethanol/Aceton und Aethanol/Aether führte zu reinem Pikrat, Smp.  $192 - 193^{\circ}$  (Lit. [36]: Smp.  $174 - 175^{\circ}$ ). IR.-Spektrum in Nujol ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1745 (CO).

|                                                  |      |   |       |   |      |   |       |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$ | Ber. | C | 45,66 | H | 4,38 | N | 15,21 |
| (368,302)                                        | Gef. | C | 45,59 | H | 4,41 | N | 15,31 |

2-Methyl-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan 127

a) 0,65 g (4,35 mMol) Aminoalkohol 107 wurden in 5 ml oxidationsbeständigem Aceton gelöst und tropfenweise mit 0,78 ml Chromsäurelösung [53] versetzt. Nach 5 Min. Rühren wurde die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen und mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt. Die grüne Lösung wurde kontinuierlich mit Aether extrahiert. Der Extrakt wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr (Ofentemperatur  $95^\circ/12$  Torr) lieferte 0,48 g (78 %) gelbes Öl.

Hydrochlorid (EtOH/Aether): Smp.  $224 - 225^\circ$ ; IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1720 (CO).

|                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_3H_{14}NOCl$ | Ber. | C | 54,70 | H | 8,03 | N | 7,97 |
| (175,659)       | Gef. | C | 54,44 | H | 7,98 | N | 8,19 |

Pikrat (EtOH): Smp.  $228 - 230^\circ$  (Lit. [33]: Smp.  $227-232^\circ$ ).

|                      |      |   |       |   |      |   |       |
|----------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $C_{14}H_{16}N_4O_8$ | Ber. | C | 45,66 | H | 4,38 | N | 15,21 |
| (368,302)            | Gef. | C | 45,37 | H | 4,62 | N | 15,40 |

b) Nach obiger Vorschrift wurde der epimere Aminoalkohol 108 eingesetzt und lieferte das Keton 127 in 72 % Ausbeute.

Hydrochlorid (EtOH/Aether): Smp.  $223 - 225^\circ$ .

|                 |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_8H_{14}NOCl$ | Ber. | C | 54,70 | H | 8,03 | N | 7,97 |
| (175,659)       | Gef. | C | 54,61 | H | 8,12 | N | 8,08 |

2- Methyl-3,6-dioxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan 131

a) 2,0 g (13 mMol) roher Amidoalkohol 125 (Smp. 101 - 103°) wurden in 15 ml oxidationsbeständigem Aceton gelöst und tropfenweise unter Eiskühlung mit 2,4 ml Chromsäurelösung [54] versetzt. Nach 5 Min. Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und kontinuierlich mit Aether extrahiert. Der Extrakt wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation aus Aether ergab 710 mg (36 %) kristallines Pulver, Smp. 98. - 99°.

b) 0,46 g (3 mMol) Amidoalkohol 125 (Smp. 104 - 105°), 5 ml DMSO, 0,25 ml abs. Pyridin, 1,68 g (8,1 mMol) DCCI und 10 ml abs. Benzol wurden mit 0,25 ml (3 mMol) Trifluoressigsäure versetzt und 16 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Der ausgefallene Harnstoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei weiterer Harnstoff ausfiel. Nach dem Filtrieren wurde noch verbleibendes DMSO am Vakuum (1 Torr) vollständig entfernt. Der Rückstand wurde in Aether/Petroläther umkristallisiert und lieferte 248 mg (48 %) feine Nadeln, Smp. 85 - 93°. Eine Probe wurde mehrmals in Aether/Petroläther umkristallisiert, Smp. 97 - 98°. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1735 (CO, Keton), 1665 (CO, Laktam). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 3,67 (m, 1H),  $C_1$ -H; 3,00 (s, 3H), N- $CH_3$ ; 2,90 (m, 1H),  $C_4$ -H; 2,45 (m, 2H),  $C_5$ - $H_s$ ; 1,7 - 2,2 (m, 4H).

|                 |      |         |        |        |
|-----------------|------|---------|--------|--------|
| $C_8H_{11}NO_2$ | Ber. | C 62,73 | H 7,24 | N 9,14 |
| (153,181)       | Gef. | C 62,45 | H 7,05 | N 9,34 |

2-Benzyl-3,6-dioxo-2-azabicyclo[2.2.2]octan 132

In Anlehnung an die Vorschrift von J.W. Huffman [15] wurden zu einer Lösung aus 8,0 g (34,6 mMol) Hydroxyisochinucidon 121, 58 ml abs. DMSO, 116 ml abs. Benzol, 2,9 ml abs. Pyridin und 19,5 g (95 mMol) DCCl unter Rühren 1,74 ml (23,4 mMol) Trifluoressigsäure zugetropft (Temperaturanstieg auf 45°). Das Reaktionsgemisch wurde 24 Std. stehen gelassen und der gebildete Harnstoff wurde abfiltriert und mit 25 ml Benzol gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei weiterer Harnstoff ausfiel. Nach dem Filtrieren wurde das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 25 ml warmem Essigester aufgenommen und abgekühlt. Der erneut ausgefallene Harnstoff (Smp. 225 - 228°) wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Pentan digeriert und aus Aether umkristallisiert. 5,1 g (65 %), Smp. 96 - 97° (Lit. [15]: Smp. 96 - 99°). IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1735 (CO, Keton), 1665 (CO, Laktam). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 7,23 (s, 5H), -Ø; 4,56 (q, J = 14 Hz, 2H), N- $CH_2$ -Ø; 3,67 (m, 1H),  $C_1$ -H; 2,45 (m, 2H),  $C_5$ - $H_S$ ; 1,87 (s, 4H),  $C_7$ - $H_S$  und  $C_8$ - $H_S$ .

|                    |      |         |        |
|--------------------|------|---------|--------|
| $C_{14}H_{15}NO_2$ | Ber. | C 73,34 | H 6,59 |
| (229,279)          | Gef. | C 73,25 | H 6,80 |

2-Methyl-3-oxo-6-hydroxy-6-cyano-2-azabicyclo[2.2.2]octan  
133

1,3 g (20 mMol) KCN in 2,5 ml Wasser wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 1,53 g (10 mMol) 131 in 2,04 g (20 mMol) Acetanhydrid getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Std. gerührt, mit gesättigter Sodalösung alkalisch gestellt und dreimal mit je 50 ml abs. Benzol extrahiert. Die Benzolphasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das zum Teil kristalline Rohprodukt wurde in Dioxan umkristallisiert. Es resultierten 378 mg (21 %) Cyanhydrin 133, Smp. 145 - 147°. Die gesammelten Mutterlaugen wurden eingedampft und mit 1,3 g KCN in 2,5 ml Wasser und 2,0 g Acetanhydrid versetzt. Nach 14 Std. Rühren wurde wie oben aufgearbeitet. Aus Dioxan 251 mg (14 %), Smp. 144 - 145°. IR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (breit, O-H assoz.), 2250 (s. schwach, CN), 1660 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$  (ppm): 3,75 (m, 1H),  $\text{C}_1\text{-H}$ ; 3,06 und 3,01 (2s, total 3H),  $\text{N-CH}_3$  (Epimerenverhältnis ca. 1 : 2); 2,60 (m, 1H),  $\text{C}_4\text{-H}$ ; 2,2 (m, 2H),  $\text{C}_5\text{-H}_8$ ; 1,60 - 2,0 (m, 4H).

|                                               |      |   |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ | Ber. | C | 59,99 | H | 6,71 | N | 15,55 |
| (180,207)                                     | Gef. | C | 59,75 | H | 6,45 | N | 15,73 |

2-Methyl-5-hydroxy-5-cyano-2-azabicyclo[2.2.2]octan 134

Unter Eiskühlung wurden 120 mg (1,85 mMol) KCN in 1 ml Wasser zu 300 mg (1,7 mMol) Hydrochlorid des Aminoketons 126 in 1 ml Wasser getropft. Das Reaktionsgemisch wurde

14 Std. bei 4° gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde filtriert und mit Eiswasser gewaschen. Der Rückstand wurde in Essigester umkristallisiert und lieferte 168 mg (60 %) weisse Kristalle, Smp. 115 - 117°, die sich nach wenigen Tagen rot verfärbten.

2-Methyl-5-hydroxy-5-carbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]-octan 135

323 mg (2 mMol) Cyanhydrin 134 wurden 3 Tage in 15 ml konz. Salzsäure bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft, dreimal in abs. Methanol aufgenommen und jeweils erneut eingedampft. Der trockene Rückstand wurde in 20 ml HCl gesättigtem abs. Methanol aufgenommen und 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit Soda gesättigt und dreimal mit Chloroform ausgezogen. Die Extrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in Chloroform/Petroläther umkristallisiert und lieferte 194 mg (50 %) schwach gelbe Kuben, Smp. 110 - 112°. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 3590 (OH frei), 3400 (breit, OH assoz.), 2800 und 2780 (Bohlmann), 1725 (CO). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 3,80 (s, 3H),  $COOCH_3$ ; 3,00 - 3,20 (m, 4H), davon 1H mit  $D_2O$  austauschbar; 2,33 (s, 3H),  $N-CH_3$ ; 1,20 - 2,20 (m, 7H).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{10}H_{17}NO_3$ | Ber. | C | 60,28 | H | 8,60 | N | 7,03 |
| (199,250)          | Gef. | C | 60,05 | H | 8,54 | N | 6,99 |

2-Methyl-5-carbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en 136

146 mg (0,74 mMol) Hydroxyester 135 wurden mit 6 ml Thionylchlorid 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Benzol aufgenommen, und diese Lösung wurde erneut eingedampft. Der Rückstand wurde mit gesättigter Sodalösung verrieben und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über  $MgSO_4$  wurde der Extrakt eingedampft. Es verblieben 118 mg (80 %) eines nicht zu kristallisierenden Oels. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1705 (CO).

Oxalat (Aether): Smp. 185 - 186°.

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{12}H_{17}NO_6$ | Ber. | C | 53,13 | H | 6,32 | N | 5,16 |
| (271,269)          | Gef. | C | 53,42 | H | 6,35 | N | 5,03 |

Hydrochlorid der freien Aminosäure (MeOH/Aether): Smp. 224 - 226°.

|                   |      |   |       |   |      |   |      |
|-------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_9H_{14}NO_2Cl$ | Ber. | C | 53,08 | H | 6,93 | N | 6,88 |
| (203,669)         | Gef. | C | 52,91 | H | 7,16 | N | 6,94 |

2-Methyl-5-carbomethoxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 137

90 mg der freien Base 136 in 7,5 ml abs. Methanol wurden über 25 mg  $PtO_2$  bei Normalbedingungen hydriert. Das Hydriergemisch wurde filtriert und eingedampft. Es verblieben 79 mg (90 %) eines farblosen Oels, das nicht zu kristallisieren war. IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1730 (CO).

Pikrat (EtOH/Aether): Smp. 166 - 168°

|                      |      |   |       |   |      |   |       |
|----------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $C_{16}H_{20}N_4O_9$ | Ber. | C | 46,60 | H | 4,89 | N | 13,59 |
| (412,355)            | Gef. | C | 46,49 | H | 4,97 | N | 13,72 |

2-Methyl-5-hydroxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 138

56,6 mg roher Aminoester 137 wurden in 2 ml abs. THF aufgenommen und mit 100 mg  $LiAlH_4$  in 3 ml abs. THF 7 Std. bei 60° gerührt. Nach der Zugabe von 60 ml feuchtem Aether wurde das Gemisch nach halbstündigem Rühren filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal in abs. Benzol aufgenommen und die Lösung wurde jeweils erneut eingedampft. Es verblieben 24,6 mg (51 %) gelbes Öl, welches nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %, 130°) aus 2 Isomeren im Verhältnis von ca. 3 : 2 bestand.

Pikrat (EtOH): Smp. 220 - 222°.

|                      |      |   |       |   |      |   |       |
|----------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $C_{15}H_{20}N_4O_8$ | Ber. | C | 46,88 | H | 5,26 | N | 14,58 |
| (384,345)            | Gef. | C | 46,83 | H | 5,21 | N | 14,64 |

2-Benzyl-3-oxo-7-endo-acetoxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 41

Nach abgeänderter Vorschrift von J.W. Huffman [15] wurden unter leichtem Umschwenken 85 g (0,212 Mol) Tosylat 38 in eine Lösung von 26,5g wasserfreiem Natriumacetat in 800 ml

abs. Eisessig eingetragen und während 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgeschlämmt und mit Methylenchlorid ausgezogen. Die Extrakte wurden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, dann mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es verblieben 59,1 g (98 %) kristallines Rohprodukt, das nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %,  $230^\circ$ ) aus den isomeren Acetaten 40 und 41 im Verhältnis 2 : 3 bestand.

Das rohe Acetatgemisch wurde in einer Soxhletapparatur mit abs. Aether 90 Min. extrahiert. Der Hülsenrückstand wurde separat aufbewahrt. Der eingedampfte Extrakt wurde erneut kontinuierlich extrahiert (70 Min.; beim 3. Mal 60 Min., beim 4. Mal 50 Min.). Die 4. Lösung bestand nach dem Eindampfen aus 38,1 g eines Gemisches der Acetate 40 und 41 im Verhältnis von 1 : 5 <sup>\*)</sup>. Säulenchromatographisch (1,2 kg neutrales Alox, Aktivitätsstufe 2, Eluation mit Methylenchlorid/Aether 9 : 1) konnten 19,7 g (33 %) reines [3.2.1]-Acetat 41 abgetrennt werden. Aus Aether, Smp.  $92 - 94^\circ$  (Lit. [15]: Smp.  $92 - 94^\circ$ ). IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 (Acetat), 1680 (CO, Laktam). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 7,35 (s, 5H), -Ø; 4,9 (m, 1H),  $\text{C}_7$ -H; 4,47 (breites d,  $J = 15$  Hz, 2H),  $\text{N-CH}_2$ -Ø; 3,6 (m, 1H),  $\text{C}_1$ -H; 2,55 (m, 1H),  $\text{C}_4$ -H; 2,03 (s, 3H),  $-\text{O-CO-CH}_3$ ; 1,7 - 2,1 (m, 6H).

|                                         |      |   |       |   |      |   |      |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ | Ber. | C | 70,31 | H | 7,01 | N | 5,13 |
| (273,332)                               | Gef. | C | 70,22 | H | 7,17 | N | 5,30 |

---

\*) Die vereinigten Hülsenrückstände (18,6 g) zeigten ein Isomerenverhältnis von 2 : 1 zugunsten des [2.2.2]-Acetates 40.

2-Benzyl-3-oxo-7-endo-hydroxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 139

Nach der Vorschrift von J.W. Huffman [15] wurden zu einer Lösung von 2,0 g (7,3 mMol) Acetat 41 in 40 ml Methanol 3 ml Natronlauge (10 %) gegeben und über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert, in Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und eingedampft. Die Kristallisation aus Aether/Pentan lieferte 1,55 g (91 %) kristallines Pulver, Smp.  $85 - 86^\circ$  (Lit. [15]: Smp.  $85 - 86^\circ$ ). IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 3610 (OH frei), 3420 (breit, OH assoz.), 1675 (CO). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 7,30 (s, 5H),  $-\phi$ ; 4,42 (q,  $J = 15$  Hz, 2H), N- $CH_2-\phi$ ; 3,9 (m, 1H),  $C_7$ -H; 3,35 - 3,60 (m, 1H),  $C_1$ -H; 2,3 - 2,6 (m, 1H),  $C_4$ -H; 1,9 - 2,3 (m, 3H); 1,6 - 1,85 (m, 4H).

|                    |      |   |       |   |      |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| $C_{14}H_{17}NO_2$ | Ber. | C | 72,77 | H | 7,61 | N | 5,98 |
| (231,295)          | Gef. | C | 72,47 | H | 7,36 | N | 6,07 |

2-Benzyl-3-oxo-7-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 39

Nach der Vorschrift von J.W. Huffman [15] wurden zu einer Lösung von 1,0 g (4,3 mMol) Alkohol 139 in 2 ml abs. Pyridin 1,0 g (5,2 mMol) gereinigtes Tosylchlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Std. gerührt und dann auf Eiswasser gegossen. Der dabei gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen. Umkristallisation aus Methanol lieferte 1,3 g (78 %) durchsichtige Prismen, Smp.  $123 - 124^\circ$  (Lit. [15]: Smp.  $124 - 125^\circ$ ). IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1685 (CO), 1360 und 1170 (R-OTs). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 7,52 (q,  $J = 8$  Hz, 4H), p-subst.

- $\emptyset$ ; 7,30 (s, 5H), - $\emptyset$ ; 4,38 (q, J = 15 Hz, 2H), N-CH<sub>2</sub>- $\emptyset$ ;  
4,2 - 4,5 (m, 1H), C<sub>7</sub>-H; 3,45 - 3,65 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H;  
2,35 - 2,6 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 2,43 (s, 3H),  $\emptyset$ -CH<sub>3</sub>; 1,95 -  
2,1 (m, 2H); 1,55 - 1,75 (m, 4H).

|                                                   |      |   |       |   |      |   |      |   |      |
|---------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|---|------|
| C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S | Ber. | C | 65,44 | H | 6,02 | N | 3,82 | S | 7,97 |
| (385,482)                                         | Gef. | C | 65,19 | H | 6,11 | N | 3,68 | S | 7,97 |

# 2-Benzyl-7-endo-hydroxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 140

9,0 g (32 mMol) Acetat 41 wurden portionenweise zu einer Suspension aus 10 g LiAlH<sub>4</sub> und 80 ml abs. THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht und nach dem Abkühlen mit 200 ml Aether, dann unter Eiskühlung tropfenweise mit 40 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Der Niederschlag wurde nach 1 Std. Rühren abfiltriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Benzol aufgenommen und diese Lösung wurde erneut eingedampft. Das gelbe Öl wurde in Pentan digeriert und das flockige Pulver wurde zweimal in Aether/Pentan unkristallisiert. Man fasste 5,1 g (73 %) watteartige Kristalle, Smp. 71°. IR.-Spektrum in CHCl<sub>3</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3610 (OH frei), 3440 (OH assoz.), 2800 (Bohlmann). NMR.-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> (ppm): 7,32 (breites s, 5H), - $\emptyset$ ; 3,77 (breites s, 3H), C<sub>7</sub>-H und N-CH<sub>2</sub>- $\emptyset$ ; 3,0 (m, 1H), C<sub>1</sub>-H; 2,5 - 2,83 (m, 2H), C<sub>3</sub>-H<sub>S</sub>; 2,17 - 2,35 (m, 1H), C<sub>4</sub>-H; 1,2 - 2,05 (m, 7H), davon 1H mit D<sub>2</sub>O austauschbar.

|                                    |      |   |       |   |      |   |      |
|------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|------|
| C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO | Ber. | C | 77,38 | H | 8,81 | N | 6,45 |
| (217,312)                          | Gef. | C | 77,12 | H | 8,61 | N | 6,26 |

2- Methyl-7-endo-hydroxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 142

3,33 g (15,4 mMol) benzyliertes Amin 140 wurden in 80 ml abs. Methanol bei Normalbedingungen über 3 g Palladium-Kohle (10 %) hydriert. Das Hydriergemisch wurde unter einer Stickstoffatmosphäre mit 3 ml Formalin (38 %) und 1 g Palladium-Kohle (10 %) versetzt und erneut unter Normalbedingungen hydriert. Nach dem Filtrieren und Eindampfen wurde der Rückstand in abs. Benzol aufgenommen und diese Lösung wurde erneut eingedampft. Die Destillation im Kugelrohr (Ofentemperatur 90°/0,1 Torr) lieferte 1,35 g (62 %) klares Oel. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3610 (OH, frei), 3360 (breit, OH assoz.), 2800 (Bohlmann). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 3,80 (m, 1H),  $\text{C}_7$ -H; 3,57 (s, 1H), mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, OH; 2,15 - 3,0 (komplexes m, 7H),  $\text{C}_1$ -H,  $\text{C}_3$ -H<sub>s</sub>,  $\text{C}_4$ -H und N-CH<sub>3</sub> (s, 2,41); 1,2 - 2,1 (komplexes m, 6H).

|                                    |      |   |       |   |       |   |      |
|------------------------------------|------|---|-------|---|-------|---|------|
| $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}$ | Ber. | C | 68,04 | H | 10,71 | N | 9,92 |
| (141,214)                          | Gef. | C | 67,79 | H | 11,06 | N | 9,98 |

Cyclohex-3-en-1-carbonsäurechlorid 145

29,8 g (0,25 Mol) Thionylchlorid wurden auf 70° erwärmt und während 70 Min. tropfenweise mit 25,2 g (0,2 Mol) Cyclohex-3-en-1-carbonsäure (Fluka) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. unter Rückfluss gekocht und anschließend eingedampft. Die Destillation des Rückstandes lieferte 21,0 g (73 %) farblose Flüssigkeit, Sdp. 65 - 68°/11 Torr.

Cyclohex-3-en-1-carbonsäureamid 146

Zu 100 ml konz. Ammoniak wurden unter Eiskühlung während 45 Min. 7,25 g (50 mMol) Säurechlorid 145 getropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 1 Std. bei 0° gerührt und anschliessend mehrmals mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherextrakte wurden mit Sodalösung und Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Aether lieferte 5,6 g (89 %) schuppenartige Plättchen, Smp. 153 - 154°. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 und 3520 (NH), 1665 und 1565 (CO). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 5,8 - 6,4 (m, 2H),  $\text{CO-NH}_2$ ; 5,68 (s, 2H),  $\text{CH=CH}$ ; 1,5 - 2,7 (m, 7H).

|                                    |      |   |       |   |      |   |       |
|------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$ | Ber. | C | 67,17 | H | 8,88 | N | 11,00 |
| (125,171)                          | Gef. | C | 67,17 | H | 8,86 | N | 11,19 |

Cyclohex-3-en-1-carbonsäure-N-methylamid 147

Zu 80 ml wässriger Methylaminlösung (33 %) wurden unter Eiskühlung während 30 Min. 18,5 g (12,8 mMol) Säurechlorid 145 getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei 0° gut verrührt und anschliessend viermal mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden mit Sodalösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Es verblieben 15,1 g (91 %) eines schneeweissen Rückstandes, Smp. 89 - 91°. Aus Aether/Pentan Smp. 91°. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3470 (NH), 1655 (CO).

|                                    |      |   |       |   |      |   |       |
|------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$ | Ber. | C | 69,03 | H | 9,41 | N | 10,06 |
| (139,198)                          | Gef. | C | 68,76 | H | 9,28 | N | 10,02 |

1-Aminomethyl-cyclohex-3-en 148

4,0 g (32 mMol) Amid 146 wurden portionenweise zu einer Suspension von 4 g  $\text{LiAlH}_4$  und 70 ml abs. THF gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht, anschliessend mit 200 ml Aether, dann unter Eiskühlung tropfenweise mit 16 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 1 Std. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in abs. Benzol aufgenommen und diese Lösung wurde erneut eingedampft. Die Destillation des Rohproduktes im Kugelrohr (Ofentemperatur  $85^\circ/11$  Torr) lieferte 3,25 g (91 %) leicht bewegliche Flüssigkeit. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3385 (NH), 1650 (C=C). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$  (ppm): 5,62 (breites s, 2H),  $\text{CH}=\text{CH}$ ; 2,57 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H),  $\text{NCH}_2$ ; 1,0 - 2,3 (m, 7H).

|                                   |      |   |       |   |       |
|-----------------------------------|------|---|-------|---|-------|
| $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$ | Ber. | C | 75,61 | H | 11,79 |
| (111,188)                         | Gef. | C | 75,60 | H | 11,82 |

1(-Cyclohex-3-enyl)-N,N-dimethylamin 149

Zu einer gut gerührten Suspension von 7,0 g  $\text{LiAlH}_4$  in 60 ml abs. THF wurden 11,6 g (83,5 mMol) Amid 147 in 30 ml abs. THF getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf  $0^\circ$  gekühlt, mit 150 ml Aether und anschliessend tropfenweise mit 28 ml Natronlauge (4 %) versetzt. Nach 2 Std. Rühren wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Aether nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde

in abs. Benzol aufgenommen und diese Lösung wurde erneut eingedampft. Die Destillation des Rückstandes ergab 7,6 g (73 %) leicht gelbe Flüssigkeit, Sdp. 170 - 173°/760 Torr. IR.-Spektrum in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3660 (NH), 3120 und 660 (CH=CH), 2800 (Bohlmann).

|                                   |      |   |       |   |       |
|-----------------------------------|------|---|-------|---|-------|
| $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ | Ber. | C | 76,74 | H | 12,08 |
| (125,215)                         | Gef. | C | 76,45 | H | 12,23 |

Hydrochlorid (MeOH/Aether): Smp. 208 - 210°.

Pikrat (EtOH/Aether): Smp. 120 - 121°.

Oxalat (Aceton): Smp. 195 - 196°.

|                                         |      |   |       |   |      |   |       |
|-----------------------------------------|------|---|-------|---|------|---|-------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ | Ber. | C | 55,80 | H | 7,96 | N | 6,51. |
| (251,249)                               | Gef. | C | 56,08 | H | 8,22 | N | 6,54  |

Hydrolyse von intermediär gebildetem 2-Methyl-2-azania-tricyclo[2.2.2.0<sup>2,6</sup>]octaniodid 46

In Anlehnung an die Vorschrift von W. Nagata [37] wurde eine Lösung von 2,5 g (0,02 Mol) Aminoolefin 148 in 15 ml abs. Benzol zu einem gut gerührten, 60° warmem Gemisch aus 6,5 g (0,08 Mol) Kaliumcarbonat, 31,7 g (0,08 Mol) Bleitetraacetat und 85 ml abs. Benzol getropft. Anschließend wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit 20 ml Natronlauge (50 %) versetzt und sofort mit Aether mehrmals extrahiert. Die Extrakte wurden mit Eiswasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, mit 35 g (0,2 Mol) Methyljodid versetzt und 18

Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Der breiartige, klebrige Niederschlag wurde in wenig Wasser aufgenommen, mit 20 ml Natronlauge (10 %) versetzt und 3 Std. auf 60° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde diese Lösung 2 Tage kontinuierlich mit Aether extrahiert. Gaschromatographisch (Carbowax 3 %, 110°) bestand dieser über  $K_2CO_3$  getrocknete, eingeeengte Extrakt nebst einem unbekannten Nebenprodukt (ca. 15 %) aus den isomeren Aminoalkoholen 107 und 142 im Verhältnis von 2 : 1.

#### Tosylierung von 107 und 142

##### Generelle Methode:

630 mg (4,5 mMol) Aminoalkohol in 5 ml abs. Pyridin wurden unter Eiskühlung portionenweise mit 950 mg (5 mMol) gereinigtem Tosylchlorid versetzt. Nach 18 Std. Rühren bei Zimmertemperatur konnte dünnschichtchromatographisch kein Alkohol, sondern nur noch ein verschleppter Startfleck beobachtet werden.

a) Das rotbraune Reaktionsgemisch (in einigen Ansätzen fiel ein Niederschlag aus) wurde auf Eiswasser gegossen, mit Natronlauge (4 %) alkalisch (pH 10) gestellt und umgehend mit Aether extrahiert. Die wässrige, alkalische Lösung wurde tropfenweise mit einer eiskalten, gesättigten Reineckesalzlösung versetzt. Der dabei gebildete Niederschlag wurde 1 Std. unter Eiskühlung verrührt, über eine Glasfritte (G 4) abfiltriert und mit Eiswasser ge-

waschen. Nach dem Trocknen über  $P_2O_5$  verblieben 1,90 - 2,14 g (96 - 108 %) eines rosagefärbten Pulvers, Smp. (Zers.) 173 - 191°. Die Verbrennungsanalysen zeigten durchwegs um 0,5 bis 1,7 % zu tiefe C- und um 0,4 bis 1 % zu hohe H-Werte.

b) Das rotbraune Reaktionsgemisch wurde mit 25 ml Natronlauge (10 %) versetzt und 3 Std. auf 60° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde diese Lösung kontinuierlich mit Aether extrahiert (2 Tage). Nach dem Trocknen über  $K_2CO_3$  setzte sich der Extrakt nach gaschromatographischer Analyse (Carbowax 3 %, 110°) in jedem Falle aus den Aminoalkoholen 107 (64 - 66 %) und 142 (34 - 36 %) zusammen.

2-Tosyloxy-bicyclo[2.2.2]octan 33 wurde nach der Vorschrift von H.L. Goering [14] hergestellt. Aus Pentan Smp. 54 - 55° (Lit. [14] Smp. 54,2 - 55,0°). IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1350 und 1170 (R-O-SO<sub>2</sub>-R). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 7,60 (q, J = 8 Hz, 4H), p-subst.  $\emptyset$ ; 4,6 - 4,9 (m, 1H), C<sub>2</sub>-H; 2,43 (s, 3H),  $\emptyset$ -CH<sub>3</sub>; 1,2 - 2,0 (m, 12H).

|                    |      |   |       |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|
| $C_{15}H_{20}O_3S$ | Ber. | C | 64,25 | H | 7,19 |
| (280,386)          | Gef. | C | 64,13 | H | 7,28 |

2-endo-Tosyloxy-bicyclo[3.2.1]octan 34 wurde nach der Vorschrift von H.L. Goering [14] synthetisiert. Aus Pentan Smp. 52 - 53° (Lit. [14]: 51,0 - 52,6°). IR.-Spektrum in  $CHCl_3$  ( $cm^{-1}$ ): 1350 und 1170 (R-O-SO<sub>2</sub>-R). NMR.-Spektrum in  $CDCl_3$  (ppm): 7,60 (q, J = 8,5 Hz, 4H), p-subst.  $\emptyset$ ; 4,40 - 4,65

(m, 1H), C<sub>2</sub>-H; 2,45 (s, 3H), Ø-CH<sub>3</sub>; 1,2 - 2,4 (m, 12H).

|                                                  |      |   |       |   |      |
|--------------------------------------------------|------|---|-------|---|------|
| C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> S | Ber. | C | 64,25 | H | 7,19 |
| (280,386)                                        | Gef. | C | 64,07 | H | 7,31 |

#### 2-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan 88

Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonsäureäthylester 87 wurde nach der Vorschrift von R. Seka [55] synthetisiert und nach der Vorschrift von F. Dressler [38] in 2-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan 88 überführt. Sdp. 104 - 106°/ 11 Torr, Smp. 26 - 27° (Lit. [38]: Sdp. 125 - 126°/ 21 Torr, Smp. 25 - 28°).

#### 2-Tosyloxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan 11

Nach einer abgeänderten Vorschrift von F. Dressler [38] wurden zu einer eisgekühlten Lösung von 3,0 g (21,4 mMol) Alkohol 88 in 15 ml abs. Pyridin portionenweise 4,55 g (24 mMol) gereinigtes Tosylchlorid zugerührt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, auf 30 ml Eiswasser gegossen, 1 Std. gerührt, mit Salzsäure (10 %) angesäuert (pH 2) und viermal mit Aether extrahiert. Die Aetherphasen wurden mit Sodalösung und mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Aus Pentan 5,05 g (81 %), Smp. 51 - 52° (Lit. [38]: Smp. 52 - 53°). IR.-Spektrum in CS<sub>2</sub> (cm<sup>-1</sup>): 1370, 1190 und 1180 (R-OTs). NMR.-Spektrum in CS<sub>2</sub> (ppm): 7,47 (q, J = 8 Hz, 4H), p-subst.-Ø; 3,80 (d, J = 7,5 Hz, 2H), -CH<sub>2</sub>-OTs; 2,45 (s, 3H), Ø-CH<sub>3</sub>; 1,2 - 1,8 (m, 13H).

|                    |      |   |       |   |      |
|--------------------|------|---|-------|---|------|
| $C_{16}H_{22}O_3S$ | Ber. | C | 65,29 | H | 7,53 |
| (294,413)          | Gef. | C | 65,34 | H | 7,39 |

## 6. Kinetische Messungen

### Durchführung der Messungen

Alle kinetischen Messungen wurden in 80 Vol. % Aethanol (hergestellt [56] durch Mischen von 2800 g abs. Aethanol mit 889 g bidestilliertem Wasser,  $d_{25}^{25} = 0,8524$ ) nach der konduktometrischen Methode [39] bestimmt. Die für die Messungen verwendeten Wasser- und Ölthermostaten besaßen eine Temperaturkonstanz von  $\pm 0,05^\circ$ . Als Solvolysegefäß diente ein Glaszylinder von ca. 30 ml Inhalt mit geschliffener Glashülse, der durch eine Platinelektrode mit Glasschliff hermetisch verschlossen wurde. Die Leitfähigkeitsänderungen wurden mittels eines Schreibers kontinuierlich registriert. Die Konzentration der Tosylate (im Falle der Aminoverbindungen die p-Toluolsulfonsäuresalze der Tosylate) war ca.  $10^{-3}$  molar, diejenige des zugesetzten Triäthylamins ca.  $3 \times 10^{-3}$  molar. Es wurde jeweils eine Lösung von 3 äquiv. Triäthylamin in 80 Vol. % Aethanol in der Messzelle bei der entsprechenden Temperatur vorthermostatisiert. Dazu wurde das eingewogene Tosylat gegeben, die Messzelle wurde umgeschüttelt und an das Konduktoskop angeschlossen. Bei Temperaturen über  $80^\circ$  wurde eine Druckzelle verwendet. Die Solvolysen wurden zwischen

0,5 und 3,0 Halbwertszeiten der Reaktion verfolgt. Jede Messung wurde drei- bis fünfmal durchgeführt.

### Auswertung der Messungen

Die Berechnung der RG-Konstanten erfolgte mit einem von A. Boschung, M. Schlageter und Th. Siegfried entwickelten Computerprogramm nach der Methode der kleinsten Quadrate unter Verwendung von 25 bis 40 Leitfähigkeit/Zeit-Wertepaaren. Als Mass für die Konzentration  $c$  wurde die Leitfähigkeit mit einer willkürlich gewählten Einheit eingesetzt, da nur relative Konzentrationen und nicht absolute Werte benötigt werden. Der Computer berechnete vorerst ausgehend von Gleichung (1) für ein gegebenes  $c_{\infty}$  aus den Messwertpaaren  $t_i/c_i$  nach Gleichung (2) und (3) die beste Gerade  $y = mx + b$ , für die die Summe der quadratischen Abweichungen  $F$  in Gleichung (4) ein Minimum erreicht (lineare Regression).

$$(1) \quad \ln(c_{\infty} - c_i) = -kt_i + \ln(c_{\infty} - c_0)$$

$c_i$  = Konzentration zur Zeit  $t_i$

$k$  = RG-Konstante

$$(2) \quad m = \frac{n \sum x_i y_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2}$$

$$(3) \quad b = \frac{\sum y_i - m \sum x_i}{n}$$

$$y_i = \ln(c_{\infty} - c_i) \quad x_i = t_i$$

$n$  = Zahl der Messwertpaare  $c_i/t_i$

$$(4) \quad F = \sum (y_i - mx_i - b)^2$$

Gleichung (1) enthält neben der Unbekannten  $k$  die Konzentrationen  $c_0$  und  $c_\infty$ , die zwar messbar, deren experimentelle Werte aber ungenau sind und ein vergleichsweise zu starkes Gewicht bekämen, wenn sie zur Berechnung von  $k$  beigezogen würden.  $c_0$  wird als Unbekannte gewählt und  $c_\infty$  solange variiert, bis das durch lineare Regression bestimmte  $F$  ein Minimum erreicht (Iteration). Die Iteration beginnt mit  $c_\infty = 1,01 \cdot c_n$ , das heisst mit dem um 1 % verhöberten letzten Messwert der Leitfähigkeit.  $c_\infty$  wird um 2 %, dann um 2/5 % verändert und die Iteration um jeweils den Faktor 5 verfeinert, bis die Steigung  $m = -k$  der Geraden zweier aufeinanderfolgender Berechnungen um weniger als 1 % ändert.

Der Computer berechnet dann die RG-Konstante  $k$ , die quadratische Abweichung  $F$  und daraus die Streuung. Ein am Computer angeschlossener Plotter ermöglichte es, nebst den eingegessenen Leitfähigkeit/Zeitwertepaaren die berechnete Regressionsgerade mit dem zugehörigen Korrelationskoeffizienten auszuzeichnen. Ebenfalls war es möglich, über die vom Schreiber kontinuierlich aufgenommenen Leitfähigkeitsänderungen die berechnete  $e$ -Funktion aufzeichnen zu lassen. Die Vergleiche von berechneten und gemessenen Konzentrationen  $c_1$  sowie von berechneter und gemessener  $e$ -Funktion ermöglichten die Feststellung, ob die Messwertpaare statistisch verteilt waren, oder ob allenfalls eine Reaktionsgleichung erster Ordnung zur Beschreibung der Konzentrationsänderungen ungenügend war.

Die auf diese Weise pro Temperatur bestimmten drei bis fünf RG-Konstanten  $k$  wurden in der Standardform

$$\bar{x} \pm T; (\pm s; P \%; n)$$

für 95 %, 99 % und 99,5 % statistische Sicherheit zusammengefasst [57], wobei bedeuten:

$\bar{x}$  = Mittelwert der n Messwerte  $x_i$

s = Standardabweichung

P = statistische Sicherheit in %

T = st = Streubereich der Einzelwerte

(t = Student-Faktor, f = n-1 = Freiheitsgrad)

$\frac{T}{n}$  = Vertrauensbereich = Streubereich des Mittelwertes

$$\bar{x} = \frac{x_i}{n} \quad s = \pm \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}$$

Das Vertrauen in die so ermittelten RG-Konstanten für 99,5 % statistische Sicherheit ist in Anbetracht ihrer Verwendung (Bildung des Quotienten  $k/k_h$ ) in allen Fällen derart, dass die Aussage  $k/k_h \gtrless 1$  eindeutig ist.

## 7. Präparative Solvolysen

### 2-Methyl-6-endo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 21

863,2 mg (1,8 mMol) p-Toluolsulfonsäuresalz von 21, 0,7 g (7 mMol) Triäthylamin und 877 mg (14 mMol) KCN wurden in 200 ml 80 Vol. % Aethanol 60 Std. bei 80° gehalten. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit konz. Salzsäure angesäuert (pH 2) und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen, mit Aether überschichtet, mit Natronlauge (4 %) alkalisch gestellt (pH 10) und viermal mit Aether extrahiert. Die Aetherextrakte wurden mit wenig Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das gaschromatographisch (CW 3 %, 100°) einheitliche Rohprodukt wurde im Kugelrohr (Ofentemperatur 85°/11 Torr) destilliert. Man fasste 290 mg (98 %) 1-Methyl-2-cyan-5-allylpiperidin 155. IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2810 (Bohlmann), 2240 (schwach, CN). NMR.-Spektrum in  $\text{CDCl}_3$  (ppm): 5,4 - 5,9 (m, 1H),  $\text{CH}=\text{C}$ ; 4,8 - 5,2 (m, 2H),  $\text{C}=\text{CH}_2$ ; 3,67 - 3,87 (m, 1H),  $\text{C}_2\text{-H}$ ; 2,5 - 2,85 (m, 2H),  $\text{C}_6\text{-H}_8$ ; 2,35 (s, 3H),  $\text{N-CH}_3$ ; 1,4 - 2,15 (m, 7H).

|                                        |      |   |       |   |       |   |       |
|----------------------------------------|------|---|-------|---|-------|---|-------|
| $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$ | Ber. | C | 73,12 | H | 9,82  | N | 17,06 |
| (164,252)                              | Gef. | C | 73,37 | H | 10,07 | N | 17,28 |

### 2-Methyl-6-exo-tosyloxymethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan 24

48,1 mg (0,1 mMol) p-Toluolsulfonsäuresalz des Tosylates 24 in 60 ml 80 % Aethanol wurden mit 30 mg (0,3 mMol)

Triäthylamin versetzt und 1 Std. bei 40° gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingedampft, in Natronlauge (4 %) aufgenommen und tropfenweise mit einer eiskalten, gesättigten Reineckesalzlösung versetzt. Der Niederschlag wurde nach einer Std. Rühren abfiltriert (Fritte 4G f), mit Eiswasser gewaschen und über  $P_2O_5$  getrocknet. Es resultierten 44,9 mg (98 %) Reineckat 143, Smp. 186 - 188°.

|                        |      |   |       |   |      |
|------------------------|------|---|-------|---|------|
| $C_{13}H_{22}N_7S_4Cr$ | Ber. | C | 34,19 | H | 4,85 |
| (456,544)              | Gef. | C | 34,38 | H | 5,11 |

Allgemeine Vorschrift für die Solvolyse der Tosylate 29, 30 und 144

481 mg (1 mMol) p-Toluolsulfosäuresalz des Tosylats wurden in 200 ml 80 Vol. % Aethanol unter Zusatz von 3 mMol NaOH (hergestellt durch Mischen von 160 ml abs. Aethanol, 37 ml Wasser und 3 ml 1 N NaOH) während 5 Std. auf 80° erwärmt. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wurde mit 7 N  $H_2SO_4$  auf pH 3,5 eingestellt und unter vermindertem Druck bei 30° auf ca. 10 ml eingeeengt. Der dabei ständig sinkende pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von 1 N NaOH immer wieder auf ca. 3,5 eingestellt. Der wässrige, alkoholfreie Rückstand wurde unter Kühlen mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt, mit Pottasche versetzt bis ein dünner Brei entstand und 3 Tage kontinuierlich mit Aether extrahiert. Der Extrakt wurde über  $K_2CO_3$  getrocknet und über eine Vigreux-Kolonne eingedampft. Der Rückstand (128

mg) wurde gaschromatographisch (Carbowax 3 %, 70 - 140° und Poly A 4 %, 70 - 180°) analysiert. Die quantitative Bestimmung erfolgte durch Ausschneiden und Wägen der Peaks.

2- Methyl-6-exo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 144

Die gaschromatographische Analyse ergab ein komplexes Gemisch aus 7 Substanzen. Die Retentionszeiten von vier dieser Peaks entsprachen denjenigen der Aminoalkohole 108 (14 %), 107 (12 %) und 142 (18 %) und dem Olefin 117 (12 %).

2- Methyl-5-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 29

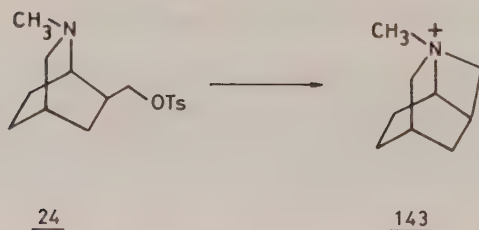
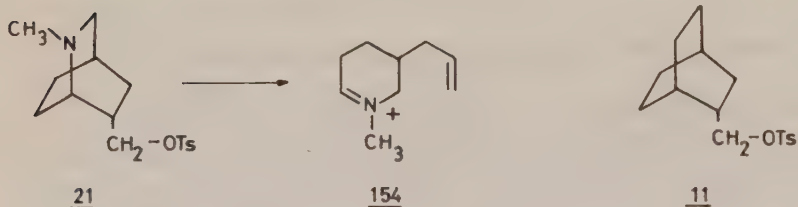
Nach gaschromatographischer Analyse bestand das Solvolysengemisch aus mindestens 8 Komponenten. Drei dieser Substanzen konnten als die epimeren Aminoalkohole 109 (11 %), 110 (21 %) und das Olefin 117 (17 %) identifiziert werden.

2- Methyl-5-exo-tosyloxy-2-azabicyclo[2.2.2]octan 30

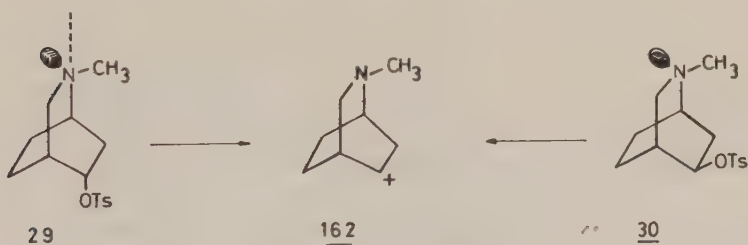
Die gaschromatographische Untersuchung des Rückstandes ergab ein Gemisch aus 8 bis 9 Komponenten. Davon konnten die Aminoalkohole 109 (28 %), 110 (13 %) sowie das Olefin 117 (14 %) nachgewiesen werden.

# C. ZUSAMMENFASSUNG

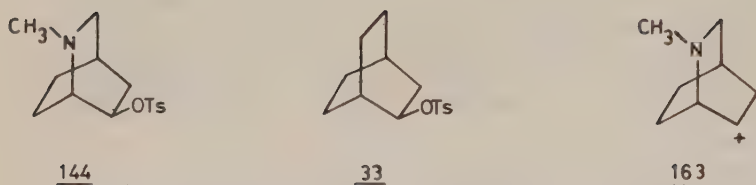
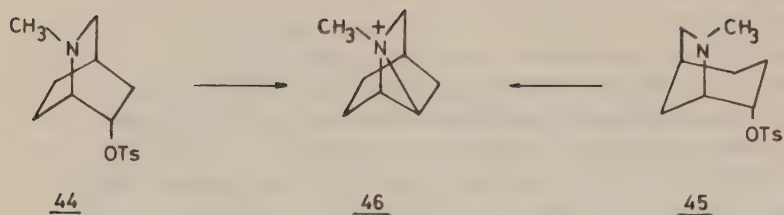
Für die bislang noch nicht bewiesene Fragmentierbarkeit von  $\gamma$ -Aminoalkohol-Derivaten mit primär gebundenem Nukleofug  $\text{N-C-C-CH}_2\text{X}$  spricht einzig die hohe Fragmentierungsgeschwindigkeit der p-Toluolsulfosäureester zweier Iboga-Alkaloide, nämlich des Voacangins und des Conopharyngins (Renner, Jaeggi und Prins [1]; C.A. Grob und A. Weiss [6]). Die in diesen Verbindungen enthaltene Atomfolge  $\text{N-C-C-CH}_2\text{OTs}$  ist in dem einfacheren Modell 2-Methyl-6-endo-tosyloxymethylisochinuclidin 21 enthalten, welches zusammen mit dem exo-Isomeren 24 nach drei verschiedenen Verfahren synthetisiert wurde.



Das endo-Tosylat 21 reagiert in 80 % Aethanol ca. 13 mal rascher als das homomorphe 2-Tosyloxymethylbicyclo[2.2.2]-octan 11 und zwar unter ausschliesslicher Bildung des Immoniumsalzes 154. Damit konnte erstmals die synchrone Fragmentierung eines  $\gamma$ -Aminoalkohol-Derivates mit primär gebundenem Nukleofug nachgewiesen werden. Das exo-Tosylat 24 cyclisiert bereits bei der Herstellung zum Azetidiniumsalz 143.



Keine Fragmentierung erleiden 2-Methyl-5-endo-tosyloxyisochinuclidin 29 sowie das exo-Isomere 30, welche nach teils bekannten Verfahren hergestellt wurden. Die Reaktionsprodukte dieser Verbindungen und kinetische Vergleiche sprechen für die intermediäre Bildung des Aminocarbenium-Ions 162. Im 5-endo-Tosylat 29 ist zwar die  $\text{C}_5\text{-OTs}$  Bindung aber nicht das Elektronenpaar am Stickstoffatom antiplanar zur  $\text{C}_3\text{-C}_4$ -Bindung angeordnet. Diese Beispiele zeigen die entscheidende Bedeutung der antiplanaren Orientierung des N-Elektronenpaares für die Fragmentierung auch in solchen Fällen, in welchen diese nicht durch andere Bindungen verhindert ist.



2-Methyl-6-endo-tosyloxyisochinuclidin 44 und das isomere 2-Methyl-7-endo-tosyloxy-2-azabicyclo[3.2.1]octan 45 konnte nicht gefasst werden, weil sie spontan zum tricyclischen Aziridiniumsalz 46 cyclisierten. Hydrolyse ergab ein Gemisch der entsprechenden Alkohole. Das 6-exo-Tosylat 144 reagiert etwas langsamer als das homomorphe Tosylat 33 und bildet die erwarteten Folgeprodukte des Aminocarbenium-Ions 163.

D. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] U. Renner, K.A. Jäggi, D.A. Prins, Tetrahedron Letters 1965, 3697.  
U. Renner, "Festschrift Dr. A. Krebs", I.R. Geigy AG, Basel 1964.
- [2] C.A. Grob, P.W. Schiess, Angew. Chem. 79, 1 (1967).
- [3] C.A. Grob, Angew. Chem. 81, 543 (1969).
- [4] C.A. Grob, F.M. Unger, E.D. Weiler, A. Weiss, Helv. 55, 501 (1972).
- [5] W. Kunz, Dissertation, Basel 1973.
- [6] A. Weiss, unveröffentlichte Versuche.
- [7] F.A. Jenni, Dissertation, Basel 1960.  
W. Raudenbusch, Dissertation, Basel 1963.  
R. Schwob, unveröffentlichte Versuche.
- [8] H.G. Enderle, Dissertation, Basel 1967.
- [9] M. Kellenberger, Dissertation, Basel 1969.
- [10] C.A. Grob, R.M. Hoegerle, M. Otha, Helv. 45, 1823 (1962).  
R.M. Grenacher, Dissertation, Basel 1958.
- [11] R. Goutarel, F. Percheron, M.M. Janot, Comptes rendues 246, 279 (1958).
- [12] U. Renner, D.A. Prins, Experientia 15, 456 (1959).  
D. Stauffacher, E. Seebeck, Helv. 41, 169 (1958).
- [13] C.A. Grob, H.R. Kiefer, H.J. Lutz, H.J. Wilkens, Helv. 50, 416 (1967).
- [14] H.L. Goering, W.F. Sloan, J. Amer. chem. Soc. 83, 1391, 1992 (1961).

- [15] J.W. Huffman, T. Kamiya, Tetrahedron Letters 1966, 1875.  
J.W. Huffman, T. Kamiya, C.B.S. Rao, J. Org. Chem. 32, 700 (1967).
- [16] T. Siegfried, unveröffentlichte Versuche.
- [17] H.T. Openshaw, R. Robinson, J. Chem. Soc. 1946, 912.
- [18] R.L. Augustine, R.F. Bellina, A.J. Gustavsen, J. Org. Chem. 33, 1287 (1968).
- [19] R.F. Bellina, Dissertation, Seton Hall University, South Orange, New Jersey 1968.  
R.L. Augustine, R.F. Bellina, J. Org. Chem. 34, 2141 (1969).
- [20] C.P. Rader et al., J. Org. Chem. 29, 2252 (1964).  
M. Baumann, Dissertation, Basel 1969.  
H.J. Lutz, Dissertation, Basel 1963.
- [21] M. Saunders, E.H. Gold, J. Org. Chem. 27, 1439 (1962).
- [22] K. Schenker, J. Druey, Helv. 42, 1971 (1959).  
Helv. 45, 1344 (1962).  
Y. Ban et al. THL 51, 6385 (1966).  
G. Büchi et al., J. Amer. chem. Soc. 88, 3099 (1966).  
J. Amer. chem. Soc. 87, 2073 (1965).
- [23] H. Tomisawa, H. Hongo, Tetrahedron Letters 1969, 2465  
Chem. Pharm. Bull. 18, 925 und 941 (1970).  
Chem. Pharm. Bull. 20, 226 (1972).  
E.B. Sheinin, J. Heterocyclic Chem. 5, 859 (1968).  
R.M. Acheson, P.A. Tasher, J. Chem. Soc. 1967, 1542.  
N.P. Shuskerina, M.V. Gapeeva, Zh. Org. Khim. 9, 848 (1973).
- [24] F.W. Fowler, J. Org. Chem. 37, 1321 (1972).

- [25] S.J. Cristol, W.C. Firth, J. Org. Chem. 26, 280 (1961).  
S.J. Cristol, W.C. Firth, J. Org. Chem. 29, 1279 (1964).  
J.A. Davis et al., J. Org. Chem. 30, 415 (1965).  
F.W. Baker et al., J. Org. Chem. 28, 514 (1963).  
J. Amer. chem. Soc. 86, 5183 (1964).  
J.S. Meek, D.T. Osuga, Org. Syntheses 43, 9 (1963).
- [26] J.K. Kochi, J. Amer. chem. Soc. 87, 2500 (1965)
- [27] A.C. Cope et al., J. Amer. chem. Soc. 84, 4862 (1962).  
E.J. Corey, J. Casanova, J. Amer. chem. Soc. 85, 165 (1963).
- [28] A. Dornow, F. Boberg, Ann. 578, 101 (1952).
- [29] N.J. Leonard et al., J. Amer. chem. Soc. 77, 439 (1955).  
N.J. Leonard et al., J. Amer. chem. Soc. 78, 3457, 3463 (1956).
- [30] E. Wenkert, J. Amer. chem. Soc. 84, 98 (1962).  
J.P. Kutney et al., J. Amer. chem. Soc. 86, 2286, 2287 (1964).  
J.P. Kutney et al., J. Amer. chem. Soc. 92, 1700, 1704, 1708 (1970).
- [31] W. Schneider et al., Arch. Pharm. 298, 43 (1965)  
Arch. Pharm. 299, 279 (1966)  
Arch. Pharm. 300, 540 (1967).
- [32] J.I. De Graw, J.G. Kennedy, J. Heterocyclic Chem. 4, 251 (1967).
- [33] M.P. Cava et al., J. Org. Chem. 30, 3772 (1965).

- [34] G. Krow et al., Synth. Comm. 2, 211 (1972).
- [35] H.B. Henbest, B. Nicholls, J. Chem. Soc. 221 (1959).
- [36] C.B. Page, A.R. Pinder, J. Chem. Soc. 4811 (1964).
- [37] W. Nagata et al., J. Amer. chem. Soc. 89, 5045 (1967).  
W. Nagata et al., Synthetic Comm. 2, 11, 21 (1972).  
Shionogi and Co. Ltd., Japan, Brevet d'Invention  
1572766.  
P.S. Portoghese, D.T. Sepp, Tetrahedron 29, 2253  
(1973).
- [38] F. Dressler, Dissertation, Basel 1959.
- [39] C.A. Grob et al., Helv. 46, 1190 (1963).
- [40] K.B. Becker, C.A. Grob, Helv. 56 (1973) im Druck.
- [41] M. Shamma, H.E. Soyster, Experientia 20, 36 (1964).
- [42] R. Gleiter, W.D. Storer, R. Hoffmann, Helv. 55, 501  
(1972).
- [43] S.R. Heller, Dissertation, Georgetown University,  
Washington DC, 1966.  
C.F. Hammer et al., Tetrahedron 28, 239 (1972).  
C.F. Hammer et al., Tetrahedron 29, 1767 (1973).
- [44] N.A. Le Bel, J.E. Huber, J. Amer. chem. Soc. 85,  
2295, 3193 (1963).
- [45] Beilstein 2, 839, Syst. Nr. 977.
- [46] P. Axer, Monatshefte 41, 153 (1920).
- [47] F. Ullmann, Berichte 36, 1804 (1903).
- [48] Ger. Pat. 1.167.819 (CA 61, 1761g).
- [49] C.S. Marvel et al., J. Amer. chem. Soc. 62, 3495  
(1940).

- [50] Org. Syntheses, Coll. Vol. 2, 419 (1969).
- [51] M. Conrad, K. Hock, Berichte 36, 2206 (1903).
- [52] C.A. Grob, H. Kny, A. Gagneux, Helv. 40, 130 (1957).  
C.A. Grob, J. Hostynek, Helv. 46, 1683 (1963).
- [53] A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones, J. Chem. Soc. 1953, 2548.
- [54] J. Doucet, P. Rumpf, Bull. Soc. chim. France 1954, 610.
- [55] R. Seka, O. Tramposch, Berichte 75, 1379 (1942).
- [56] E. Grunwald, S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 70, 852 (1948).
- [57] R. Kaiser, G. Gottschalk, "Elementare Teste zur Beurteilung von Messdaten", BI Hochschultaschenbuch Bd. 774, Mannheim 1972.

## CURRICULUM VITAE

Am 10. Oktober 1941 wurde ich, Pierre Henri Felix Martin, aus Basel, Neuchâtel und Peseux als Sohn des Henri Martin, Chemiker, und der Gertrud, geb. Flammer, in Basel geboren.

Ab 1949 besuchte ich in Basel und Zürich die Primar-, Sekundar- und Realschule. Anschliessend bereitete ich mich am Institut Minerva in Basel auf die Eidgenössische Maturität (Typus C) vor, welche ich im Frühjahr 1965 bestand.

Im Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel um Chemie zu studieren. Eine Arbeit in den Semesterferien 1966 führte zur Publikation eines Artikels über "Einige Reaktionen des Selentrioxys" (P. Martin, A. Scholer, E. Class, *Chimia* 21, 126 (1967)). Im April 1967 bestand ich das erste Vordiplom (anorganische Chemie, organische Chemie und Mathematik) und im Oktober des gleichen Jahres das 2. Vordiplom (Experimentalphysik und Astronomie). Das Diplom wurde mir am 29. Oktober 1969 erteilt.

Im Januar 1970 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob die vorliegende Dissertation. Während den letzten drei Jahren war ich als Praktikums-Assistent am Institut für Organische Chemie der Universität Basel angestellt.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

H. Balli, E. Baumgartner, W. Becker, M. Brenner, E. Class, R. Conzelmann, M. Eichler, H. Erlenmeyer, S. Fallab, M. Geiger-Huber, C.A. Grob, E. Heilbronner, P. Hemmerich, P.

Huber, Th. Kaden, H. Kuhn, P. Läger, E. Miescher, R.  
Müller, C. Pascual, B. Prijs, P. Schiess, H.G. Seiler,  
Ch. Tamm, M. Thürkauf, R.F. Zürcher.









